

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤
ペントスタチン

コホリン® 静注用7.5mg

Coforin I.V. Injection 7.5mg

剤形	注射剤（凍結乾燥注射剤、溶解液付）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 ペントスタチン 7.5mg
一般名	和名：ペントスタチン 洋名：Pentostatin
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年3月14日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：1996年5月20日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元： KMバイオロジクス株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	KMバイオロジクス株式会社 くすり相談窓口 フリーダイヤル 0120-345-724 受付時間 9時～17時（土日祝日・当社休業日を除く）

本IFは2022年7月改訂（第1版）の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等に

より薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、
「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	2. 効能又は効果に関連する注意	10
1. 開発の経緯	1	3. 用法及び用量	10
2. 製品の治療学的特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意	10
3. 製品の製剤学的特性	1	5. 臨床成績	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VI. 薬効薬理に関する項目	14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
6. RMP の概要	2	2. 薬理作用	14
II. 名称に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	18
1. 販売名	3	1. 血中濃度の推移	18
2. 一般名	3	2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 構造式又は示性式	3	3. 母集団（ポピュレーション）解析	21
4. 分子式及び分子量	3	4. 吸収	21
5. 化学名（命名法）又は本質	3	5. 分布	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	6. 代謝	25
III. 有効成分に関する項目	4	7. 排泄	25
1. 物理化学的性質	4	8. トランスポーターに関する情報	26
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	9. 透析等による除去率	26
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	10. 特定の背景を有する患者	26
IV. 製剤に関する項目	7	11. その他	26
1. 剤形	7	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	27
2. 製剤の組成	7	1. 警告内容とその理由	27
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 禁忌内容とその理由	27
4. 力価	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	5. 重要な基本的注意とその理由	28
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	29
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	7. 相互作用	31
9. 溶出性	9	8. 副作用	32
10. 容器・包装	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
11. 別途提供される資材類	9	10. 過量投与	38
12. その他	9	11. 適用上の注意	38
V. 治療に関する項目	10	12. その他の注意	38
1. 効能又は効果	10	IX. 非臨床試験に関する項目	39

1. 薬理試験	39
2. 毒性試験	40
X. 管理的事項に関する項目	43
1. 規制区分	43
2. 有効期間	43
3. 包装状態での貯法	43
4. 取扱い上の注意	43
5. 患者向け資材	43
6. 同一成分・同効薬	43
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	43
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	44
11. 再審査期間	44
12. 投薬期間制限に関する情報	44
13. 各種コード	44
14. 保険給付上の注意	44
X I. 文 献	45
1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45
XII. 参考資料	46
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46
XIII. 備 考	48
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	48
2. その他の関連資料	48

略語表

略語	略語内容
ADA (adenosine deaminase)	アデノシンデアミナーゼ
Ado (adenosine)	アデノシン
Ara-A (Adenine 9- β -D-arabinofuranoside)	ビダラビン、9- β -D-アラビノフラノシルアデニン
ATL (adult T-cell leukemia-lymphoma)	成人 T 細胞白血病リンパ腫
CHL 細胞 (Chinese hamster lung fibroblast cell)	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞
CR (complete response)	著効
CTCL (cutaneous T-cell lymphoma)	皮膚 T 細胞リンパ腫
dAdo (deoxyadenosine)	デオキシアデノシン
dATP (deoxyadenosine triphosphate)	デオキシアデノシン三リン酸
DCF (2'-Deoxycoformycin)	ペントスタチン (2'-デオキシコホルマイシン)
dIno (deoxyinosine)	デオキシイノシン
EA (egg albumin)	卵白アルブミン
HCL (hairy cell leukemia)	ヘアリーセル白血病
HPLC (high performance liquid chromatography)	高速液体クロマトグラフ
HUS (hemolytic uremic syndrome)	溶血性尿毒症症候群
Ino (inosine)	イノシン
MAD (maximum acceptable dose)	最大許容量
PCA (passive cutaneous anaphylaxis)	受動皮膚アナフィラキシー
PR (partial response)	有効

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤の主成分であるペントスタチン (2'-デオキシコホルマイシン、DCF) はアデノシンとビダラビン (Ara-A) を脱アミノ化するアデノシンデアミナーゼ (ADA) 活性を強力に阻害する物質で、1979 年小玉ら¹⁾により糸状菌アスペルギルスニデュランス Y176-2 の培養液から単離された。本剤は成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) の治療薬として、ヤマサ醤油株式会社がペントスタチンの原薬を製造し、(財) 化学及血清療法研究所 (現 KM バイオロジクス株式会社) が、製剤化することで本剤の開発が開始された。治験は ATL 研究者を中心に実施し、ATL 及びヘアリーセル白血病 (HCL) に対して有用性が認められた。また 1993 年 11 月には、希少疾病用医薬品に指定され、1994 年 4 月に承認を得た。2008 年 10 月 3 日に「効能・効果」、「用法・用量」に対する再審査結果が公表された。

2016 年 4 月に原薬製造所の変更 (Hospira Boulder 社に変更) 等の一部変更申請を実施し、2017 年 4 月に承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤はアデノシンデアミナーゼ (ADA) 活性を強力に阻害することで、デオキシアデノシン (dAdo) が出現し、抗腫瘍活性を示すと推察されている。(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
- (2) 本剤はアデノシンの類似物質であり構造的には新規化合物である。その作用メカニズムは特定できないが、特異的抗リンパ球作用を有している。(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
- (3) 本剤は ATL、HCL に効能又は効果を持つ抗悪性腫瘍剤である。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (4) 本剤の臨床試験成績の概要は、ATL で奏効率 (CR+PR) 33.3% (10/30) であり、HCL は奏効率 (CR+PR) 100% (10/10) であった。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
- (5) 本剤はビダラビン注射剤との併用でグレード 4 の副作用が報告されており、併用は警告及び禁忌となっている。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」及び「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)
- (6) 本剤はシクロホスファミドとの併用で心毒性が発現し死亡例が認められているので、シクロホスファミド及び類縁薬イホスファミドとの併用は、警告及び禁忌となっている。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」及び「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)
- (7) 本剤はフルダラビンリン酸エステル製剤との併用で致命的な肺毒性が報告されており、併用は警告及び禁忌となっている。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」及び「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)
- (8) 腎不全の患者 (クレアチンクリアランスが 25mL/分未満の患者)、水痘又は帯状疱疹の患者、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は警告及び禁忌となっている。(「VIII. 1. 警告内容とその理由」及び「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照)
- (9) 重大な副作用として、重篤な腎障害 (頻度不明)、骨髄抑制 (頻度不明) が報告されている。総症例 359 例 (承認時 56 例、使用成績調査 303 例) における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 60.4% であり、主なものは、白血球数減少 (19.5%)、食欲不振 (12.8%)、発熱 (12.5%)、嘔吐 (11.4%)、倦怠感 (8.4%)、血小板数減少 (7.8%)、悪心 (7.5%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (7.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (6.1%)、貧血 (4.2%) であった。〔再審査終了時〕(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

コホリン 静注用 7.5mg

(2) 洋名

Coforin I. V. Injection 7.5 mg

(3) 名称の由来

慣用名の 2'-deoxycoformycin より

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ペントスタチン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

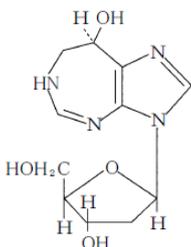
Pentostatin (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

該当なし

3. 構造式又は示性式

構造式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{11}H_{16}N_4O_4$

分子量: 268.27

5. 化学名 (命名法) 又は本質

和名: (*R*)-3-((2*R*, 4*S*, 5*R*)-4-ヒドロキシ-5-(ヒドロキシメチル)

テトラヒドロフラン-2-イル)-3, 6, 7, 8-

テトラヒドロイミダゾ [4, 5-*d*] [1, 3] ジアゼピン-8-オール (IUPAC)

英名: (*R*)-3-((2*R*, 4*S*, 5*R*)-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)

tetrahydrofuran-2-yl)-3, 6, 7, 8-tetrahydroimidazo [4, 5-*d*] [1, 3] diazepin-8-ol

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名: 2'-デオキシコホルマイシン、DCF

治験番号: YK-176

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本剤の有効成分（ペントスタチン）は白色～微黄褐色の粉末である。

(2) 溶解性

本剤の有効成分（ペントスタチン）は水に溶けやすく、メタノール又はエタノールに溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。

ペントスタチンの溶解性（1gのペントスタチンを溶かすのに要する溶媒量）

溶媒	溶解性 (mL/g)
水	5.7
メタノール	148.7
エタノール	648.2
エーテル	>10,000

(3) 吸湿性

30℃で40.0%RH、75.2%RH及び92.0%RHのデシケータ中で7日間放置しても吸湿度に大きな変化は認められない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約198℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.06（吸光度法）

(6) 分配係数

酢酸エチルー水系では大部分水層に分配した。

緩衝液の pH	酢酸エチル／緩衝液
5.0	1.6×10^{-4}
7.0	3.2×10^{-4}
9.0	1.7×10^{-4}
11.0	2.0×10^{-4}

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25} = +70^\circ \sim +74^\circ$ （10mg/mL、水）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

- (1) Hospira Boulder 社では、25±2℃、60±5%RH 条件下で 36 ヶ月間の安定性試験を実施した。2017 年 3 月までに全 8 ロットが 24 ヶ月間安定であることを確認した。
- (2) Hospira Boulder 社では、40±2℃、75±5%RH 条件下で 6 ヶ月間安定であることを確認した。

<参考>

旧製剤の有効成分の安定性は、下記のとおりである。

- (1) 有効成分を 13~37℃、23~87%RH で 38 ヶ月保存した結果、いずれの試験項目においても規格内であった (No. 1)。
- (2) 有効成分を 50℃、75%RH で 6 ヶ月保存した結果、2 ヶ月後より着色がみられ、4 ヶ月後では褐色の塊状となり、含量の低下及び吸光度、旋光度、pH の低下傾向、乾燥減量の上昇が認められた。6 ヶ月後には黒色の固形物に変化した (No. 2)。
- (3) 白色蛍光灯下及び近紫外線蛍光灯下での試験を行った結果、いずれの試験項目においても規格内であった (No. 3、4)。
- (4) 有効成分を pH6.0 及び pH6.5 の緩衝液に溶解し 7 日間の保存試験を行った結果、いずれの条件下でも、含有の低下がみられ、pH6.0 では 7 日後には保存前の 70%、pH6.5 では 78%に低下した (No. 5、6)。

下記の保存条件で安定性試験*を実施した。

No.	保存条件	保存期間	結果
1	13~37℃、23~87%RH	38 ヶ月	規格内であった
2	50℃、75%RH	6 ヶ月	結果①
3	室温、白色蛍光灯	60 万ルクス・時	規格内であった
4	室温、近紫外線	24 時間	規格内であった
5	1mg/mL 溶液 pH6.0	7 日	結果②
6	1mg/mL 溶液 pH6.5	7 日	結果③

結果①：2 ヶ月後に着色（規格外）。4 ヶ月後に褐色の塊状（規格外）となり、含量の低下、吸光度・旋光度及び pH の低下傾向、乾燥減量の上昇（いずれも規格内）。6 ヶ月後には黒色固形物（規格外）となり試験が出来なかった。

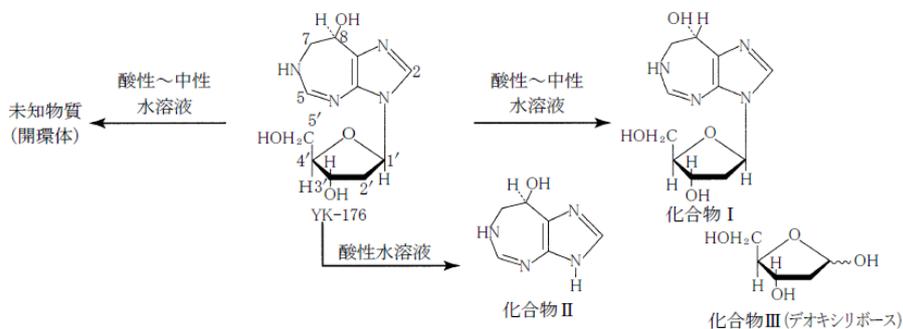
結果②：試験期間に伴い含量の低下（3 日より規格外）と分解物の生成増加が認められた。

結果③：結果②と同じ。

*試験項目

含量試験、外観（色、形状）、確認試験（UV、IR）、示性値（吸光度、旋光度、pH）、乾燥減量、分解物の検索。

No. 2、5、6 で認められた分解物を高速液体クロマトグラフ（HPLC）で検索すると次に示す化合物が生じたと考えられる。



酸性水溶液：塩基と糖が切断（化合物 II、III）

酸性~中性水溶液：8 位の水酸基が反転したもの（化合物 I）や、開環した未知物質が生じる。

塩基性水溶液：比較的安定

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 定量法の試料溶液及び標準溶液 10 μ Lにつき、定量法の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液及び標準溶液から得た主ピークの保持時間は等しい。「III. 3. 有効成分の確認試験法、定量法：定量法」の項参照
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の ATR 法により試験を行い、本品のスペクトルと定量用ペントスタチンのスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法

移動相を用いて本品及び定量用ペントスタチンの 1.0mg/mL 溶液を正確に調製し、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のペントスタチンのピーク面積 A_{std} 及び A_{sample} を測定する。

ペントスタチン ($C_{11}H_{16}N_4O_4$: 268.27) の量 (%)

$$= A_{sample} / A_{std} \times C_{std} / C_{sample} \times P F$$

A_{sample} : 試料溶液から得たペントスタチンのピーク面積

A_{std} : 標準溶液から得たペントスタチンのピーク面積

C_{std} : 標準溶液濃度 (mg/mL)

C_{sample} : 試料溶液濃度 (mg/mL)

P F : 定量用ペントスタチンの表示量 (%)

試験条件

検出器 : 紫外吸光光度計 (測定波長 : 282nm)

カラム : 内径 4.6cm、長さ 25cm のステンレス管に 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクチルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度 : 20 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相 : 0.05mol/L リン酸水素二アンモニウム溶液 (pH7.4) / メタノール / アセトニトリル混液 (38 : 1 : 1)

流量 : 毎分 1.0mL

システム適合性

システムの性能 : 分離度確認用溶液 10 μ Lにつき、上記の条件で操作するとき、ペントスタチン及び 2-デオキシグアノシンの分離度は 2.0 以上であり、ペントスタチンのピークのシンメトリー係数及び理論段数は、それぞれ 1.5 以下、8000 段以上である。

システムの再現性 : 標準溶液 10 μ Lにつき、上記の条件で試験を 6 回繰り返すとき、ペントスタチンのピーク面積の相対標準偏差は 0.78% 以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥製剤（用時溶解する注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

外観：バイアル、溶解液添付

性状：白色～淡黄白色の粉末で、添付溶解液で用時溶解して用いる注射剤

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

溶解時の pH：6.8～7.8（1 バイアルを添付溶解液で溶解）

浸透圧比（日局生理食塩液に対する比）：約 1（1 バイアルを添付溶解液で溶解）

安定な pH 域：pH6.0 以下で安定性が低下する。

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：窒素、バイアル内圧：常圧

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1 バイアル中 ペントスタチン 7.5mg
添加剤	D-マンニトール 37.5mg

(2) 電解質等の濃度

添付の溶解液で溶解したとき、塩化ナトリウム 0.9%を含有する。

(Na：154mEq/L、Cl：154mEq/L)

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液	1 バイアル中 塩化ナトリウム 67.5mg
-------	------------------------

4. 力価

分子量 268.27 の核酸類似物質であり、化合物全体で生理活性を示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤の安定性は下記のとおりである。

No.	保存条件	保存期間	試験結果
1	10±1℃、15±10%RH	30 ヶ月	pH の上昇傾向（規格内）が認められた。
2	22～28℃、14～58%RH	30 ヶ月	24 ヶ月目に外観の着色傾向（規格内）及び pH の上昇傾向と乾燥減量の低下傾向（規格内）が認められた。他の項目も規格内であった。
3	40±1℃、 75±10%RH、 10 万ルクス・時／月	3 ヶ月	3 ヶ月後には、含量の低下、外観の着色、pH の上昇傾向、乾燥減量の低下（いずれも規格内）が認められた。他の項目も規格内であった。

試験項目：含量試験、性状（外観、pH）、確認試験（呈色反応、TLC、UV）、浸透圧比試験、乾燥減量試験。

発熱性物質試験と分解物の検索試験は No. 3 のみ。

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤 1 バイアルに添付の溶解液 7.5mL を注入して溶解する。

調製した注射液は、速やかに使用すること。使用後の残液は廃棄すること。

本剤の溶解後の安定性は下記のとおりである。

No.	保存条件	保存期間	試験結果
1	4±1℃	7 日	規格内であった。
2	室温（22～28℃）	7 日	7 日後に含量の低下（規格外）、pH の上昇（規格内）が認められた。他の項目も規格内であった。
3	37±1℃	7 日	1 日後より含量の低下（規格外）、3 日後より pH の上昇（規格外）、7 日後より溶液の淡褐色（規格外）が認められた。

試験項目：含量試験、性状（外観、pH）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

輸液（500mL）の一部を抜き取り、本剤 1 バイアルを溶解した後、輸液にもどし（15 μg/mL）室温保存した。2、4、24 時間後に本剤の含量、外観、pH を観察した。

輸液名	表示 pH	調製時実測 pH	試験結果
5%ブドウ糖注射液	3.5～6.5	5.36±0.04	結果①
ソララクト S	5.0～8.5	6.44±0.03	規格内であった
ラクテック注	5.0～8.5	6.70±0.01	規格内であった
キシリット T	4.5～7.5	5.74±0.03	結果②
ソリタ T1 号	3.5～6.5	5.10±0.00	結果③
フィシザルツ-PL	4.5～8.0	6.58±0.01	規格内であった

結果①：外観、pH は規格内であったが、含量は 4 時間後より低下傾向（規格内）を示し、24 時間後には 56.0±0.3（規格外）となった。

結果②：外観、pH は規格内であったが、含量は 4 時間後より低下傾向（規格内）を示し、24 時間後には 77.8±4.9（規格外）となった。

結果③：外観、pH は規格内であったが、含量は 4 時間後より低下傾向（規格内）を示し、24 時間後には 70.9±4.8（規格外）となった。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を挿入すること。

(2) 包装

7.5mg 1バイアル（溶解液 7.5mL 添付）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス製（無色透明）

ゴム栓：ブチルゴム製

キャップ：ポリプロピレン+アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 成人T細胞白血病リンパ腫 ヘアリーセル白血病
--

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<p>〈成人T細胞白血病リンパ腫〉 通常、ペントスタチンとして4～5mg/m²（体表面積）を1週間間隔で4回静脈内投与する。この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。</p> <p>〈ヘアリーセル白血病〉 通常、ペントスタチンとして4～5mg/m²を1～2週間に1回静脈内投与する。</p> <p>〈効能共通〉 いずれの場合にも、腎障害がある患者には、クレアチニンクリアランスを測定し、59～40mL/分の場合には2～4mg/m²に、39～25mL/分の場合には1～3mg/m²に減量し、それぞれ低用量から始めて安全性を確認しながら慎重に投与する。</p>
--

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009年4月以前の承認）。

なお、臨床試験の概要は下記のとおりである。

試験区分	対象	概要
第Ⅰ相試験	成人T細胞白血病リンパ腫を対象とした全46症例	多施設オープン試験
第Ⅱ相試験	成人T細胞白血病リンパ腫を対象とした全31症例、ヘアリーセル白血病を対象とした全10症例、及び類似疾患を対象とした全15例	多施設オープン試験

(2) 臨床薬理試験

3、5、7、9mg/m²の投与量で3日連続投与を行い、安全性の確認及び最大許容量（MAD）を求めた。投与による自覚症状は3mg/m²から認められ、MADは7mg/m²と判断された。抗腫瘍効果は7mg/m²で最も高く、7例中3例42.9%に効果がみられ、全症例での奏効率は30.0%（6/20）であった²⁾。

(3) 用量反応探索試験

成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）、ヘアリーセル白血病（HCL）及び類縁疾患を対象に92例に投与し、抗腫瘍効果及び副作用の検討を行った。5mg/m²/日の3日間連続投与群（A群）は、ATLでは適格例で10.0%（1/10）、完全例では11.1%（1/9）であり、4～5mg/m²/週の4回投与群（HCLでは1～2週に1回投与）（B群）は、ATLでは適格例で33.3%（10/30）、完全例で34.5%（10/29）、HCLでは適格例、完全例ともに100%（10/10）であった。副作用として全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐、発熱及び白血球減少、血小板減少などの造血障害並びに肝障害がみられ、A群よりB群の方が発現率、グレードとも低く、より安全な投与方法であると考えられた³⁾。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能又は効果：下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

成人T細胞白血病リンパ腫、ヘアリーセル白血病

本剤の承認された用法及び用量（抜粋）：

〈成人T細胞白血病リンパ腫〉通常、ペントスタチンとして4～5mg/m²（体表面積）を1週間間隔で4回静脈内投与する。この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

〈ヘアリーセル白血病〉通常、ペントスタチンとして4～5mg/m²を1～2週間に1回静脈内投与する。

(5) 患者・病態別試験

ATL、ヘアリーセル白血病（HCL）及び類縁疾患に対する抗腫瘍効果、安全性を検討することを目的とした多施設共同オープン試験において、ALT 患者 46 例及び HCL 患者 11 例に本剤 4~5mg/m²/週の 4 回投与を 1 クールとし、1~2 週空けて次のクールに移行する投与方法で静脈内投与した。ただし、HCL 患者では 2 週に 1 回の投与も可能とした。ATL 及び HCL 患者のうち、有効性解析対象（ATL 患者 30 例、HCL 患者 10 例）における本剤の奏効率は次のとおりであった。

病 型	奏 効 率	
成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）	急性型	23.5% (4/17)
	リンパ腫型	33.3% (1/3)
	慢性型	33.3% (2/6)
	くすぶり型	75.0% (3/4)
	小 計	33.3% (10/30)
ヘアリーセル白血病（HCL）	100% (10/10)	

1. 成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）に対する効果³⁾
国内 22 施設において ATL を対象に臨床試験を行った結果、著効 3 例、有効 7 例で奏効率は適格例では 33.3% (10/30)、完全例では 34.5% (10/29) であった。また、解析から除外された症例 17 例を母数に加えた全投与例では奏効率は 21.7% (10/46) であった。
2. ヘアリーセル白血病（HCL）に対する効果^{3, 4)}
国内 10 施設において HCL を対象に臨床試験を実施した結果、著効 4 例、有効 6 例で奏効率は適格例・完全例ともに 100% (10/10) であった。
ATL 及び HCL 患者のうち、安全性解析対象（ATL 患者 31 例、HCL 患者 10 例）において副作用（自他覚症状）は 70.7% (29/41 例)、臨床検査値異常は 53.7% (22/41 例) に認められた。
主な副作用（自他覚症状）は食欲不振 43.9% (18/41 例)、悪心・嘔吐 39.0% (16/41 例)、全身倦怠感 36.6% (15/41 例)、発熱 31.7% (13/41 例) であった。主な臨床検査値異常は白血球減少 26.8% (11/41 例)、ALT 上昇 12.2% (5/41 例)、ヘモグロビン減少 12.2% (5/41 例) であった³⁾。
3. 腎障害患者に対する試験では、ATL を主な対象疾患として 11 例に投与した。副作用としては全身倦怠感、食欲不振、悪心・嘔吐及び白血球減少などがみられたが、特に重篤なものは認められなかった。抗腫瘍効果は、7 例中慢性型の 1 例に CR（著効）が得られ、奏効率は適格例、完全例ともに 14.3% であった⁵⁾。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

平成 6 年 4 月 1 日から平成 16 年 3 月 31 日までの 10 年間で 157 施設から 303 例を収集した。有効性は、有効性解析対象 234 例について臨床効果判定の CR（著効）及び PR（有効）になったものを有効例とし、それ以外は非有効例とし、有効率（奏効率）を求めた。その結果、ATL の有効率は 20.1% (35/174) であり、HCL の有効率は 71.7% (43/60) であった。
調査票収集症例 303 例における副作用の発現率は 57.1% (173/303) であった。承認時までの 80.4% (45/56) と比較しても、増加傾向は、認められなかった。ATL と HCL に共通して発現した副作用は発熱、血液障害に関連する副作用（血小板減少、白血球減少、貧血）及び胃腸障害（悪心、食欲不振、嘔吐）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1. 作用機序

ペントスタチンは、ADA を強固に阻害する。ペントスタチンを生体に投与すると、ADA の阻害の結果としてデオキシアデノシンなどの抗腫瘍効果を有するアデノシン誘導体が出現し、これらの誘導体が抗腫瘍作用を発揮すると推察されている⁴⁾

2. 抗腫瘍作用

in vivo において、P388、L1210 などのマウス実験腫瘍に対する効果は認められていないが、ラットの実験腫瘍に対する効果が報告されている⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 本剤（ペントスタチン）のアデノシンデアミナーゼ（ADA）阻害活性⁷⁾

ペントスタチン及び米国ワーナーランバート社製ペントスタチン（商品名：Nipent、適応： α -インターフェロン治療抵抗性の HCL 患者）の ADA 阻害活性を測定すると、ほぼ同様の強力な ADA 阻害活性を示した。

ペントスタチン及び Nipent の ADA 阻害活性

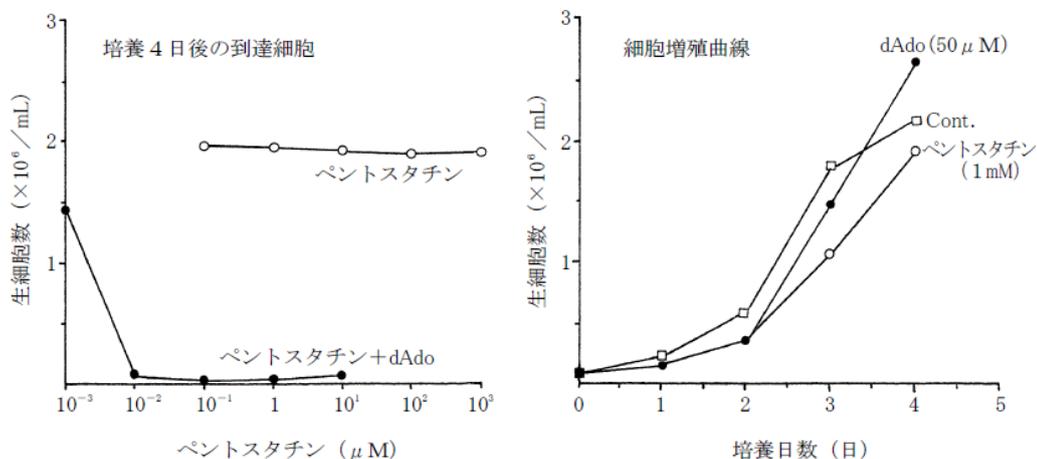
	ID ₅₀ (ng/mL)	Ki (M)
ペントスタチン	3.0	1.2×10^{-10}
Nipent	2.8	7.5×10^{-11}

ID₅₀：アデノシンデアミナーゼ（アデノシンの脱アミノ化）反応を 50% 阻害する濃度

2) 本剤（ペントスタチン）の抗腫瘍活性⁷⁾

① in vitro 系

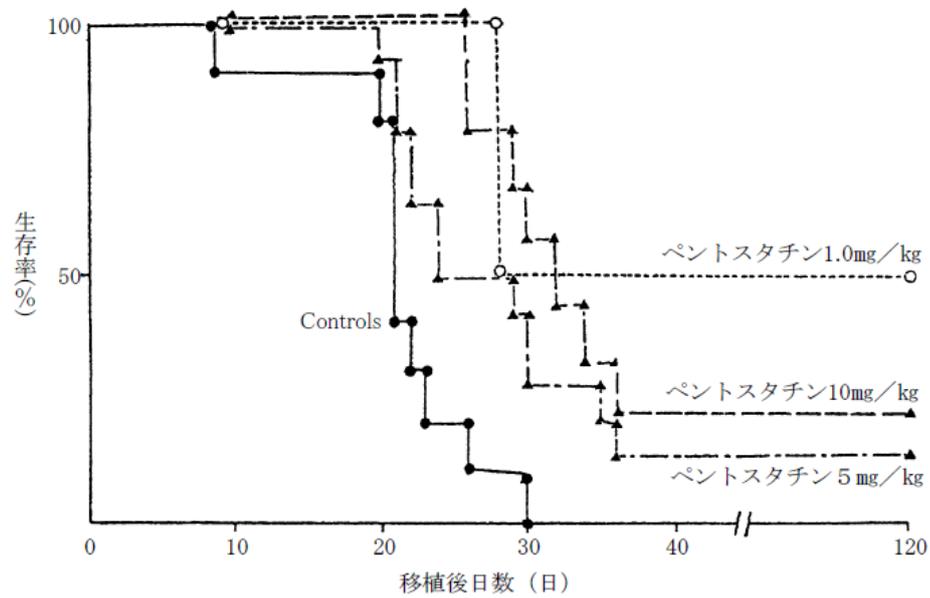
マウス T 細胞系腫瘍細胞 (EL-4) にペントスタチン (10^{-3} ~ $10 \mu\text{M}$) とデオキシアデノシン (dAdo) ($50 \mu\text{M}$) を同時に加えて培養すると、培養 4 日後の到達細胞数は $10^{-2} \mu\text{M}$ 以上のペントスタチン濃度で顕著に抑制された。しかし、ペントスタチン 1mM 単独で培養したときの細胞増殖曲線は対照（培地のみで培養）のそれとほぼ一致し、ペントスタチンによる増殖抑制効果は得られなかった。50 μM の dAdo も同様に抑制効果は得られなかった。



ペントスタチンの EL-4 細胞の増殖に及ぼす影響

② *in vivo*系⁸⁾

ヒト T 細胞白血病細胞 (P-12/Ichikawa) を移植したヌードマウスにペントスタチン 1、5、10mg/kg を投与すると、延命効果を示すマウスや治癒するマウスが観察され、ペントスタチンの抗腫瘍効果が認められた。



ヒト T 細胞白血病細胞に対するペントスタチンの効果 (ヌードマウス)

3) 本剤（ペントスタチン）のATL細胞に対する影響⁷⁾

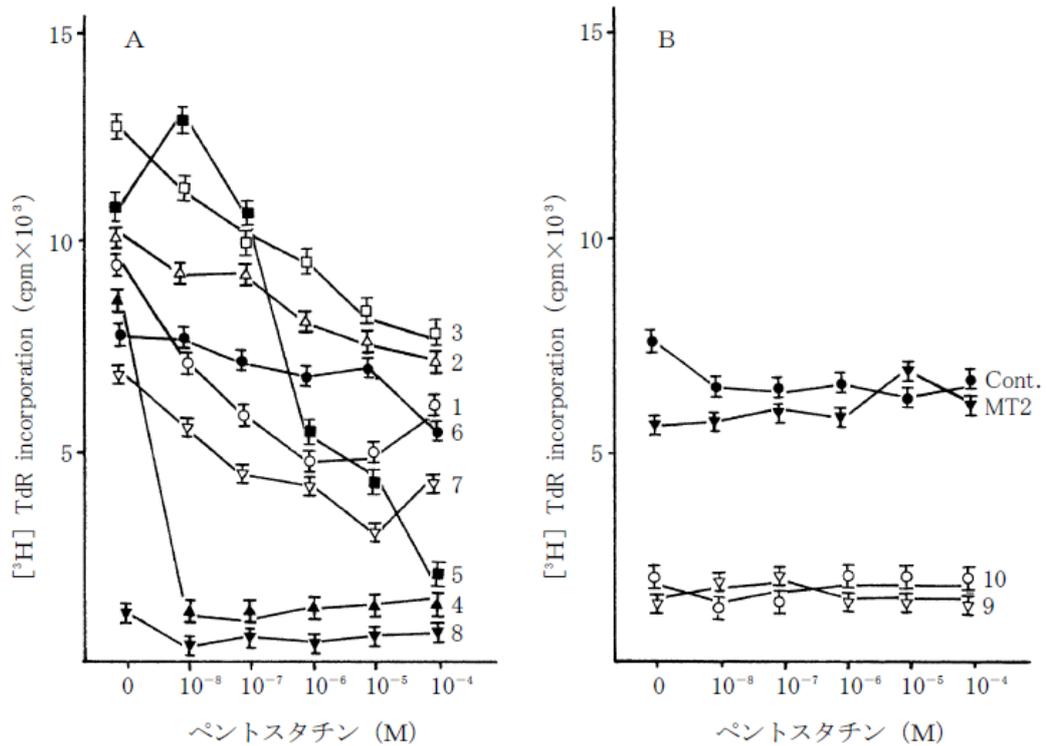
10例の未治療ATL患者（急性型8例、慢性型1例、くすぶり型1例）より採取した末梢血腫瘍細胞及び胎児臍帯血由来HTLV-1感染細胞（MT-2）にペントスタチンを加え細胞増殖に対する影響及びDNA合成に対する影響を調べた。

①細胞増殖に対する影響

ペントスタチンの濃度 10^{-4} ~ 10^{-7} Mにおいては対照（無添加）と比べ細胞の生存率と増殖抑制に有意差は認められなかった。

②DNA合成に対する影響

細胞浮遊液にペントスタチンを加え24時間培養した後、³H-チミジンを加え更に24時間培養した。DNAへの³H-チミジンの取り込みを測定した結果、急性型ATL8例中7例に本剤濃度依存性のDNA合成能の抑制が認められた。この現象は慢性型、くすぶり型ATLや対照には認められなかった。



ペントスタチンのDNA合成に及ぼす影響

それぞれの細胞を各濃度のペントスタチン存在下で2日間培養し、³H-チミジンの取込みでDNA合成を測定した。

A: 急性型ATL細胞 (1~8)

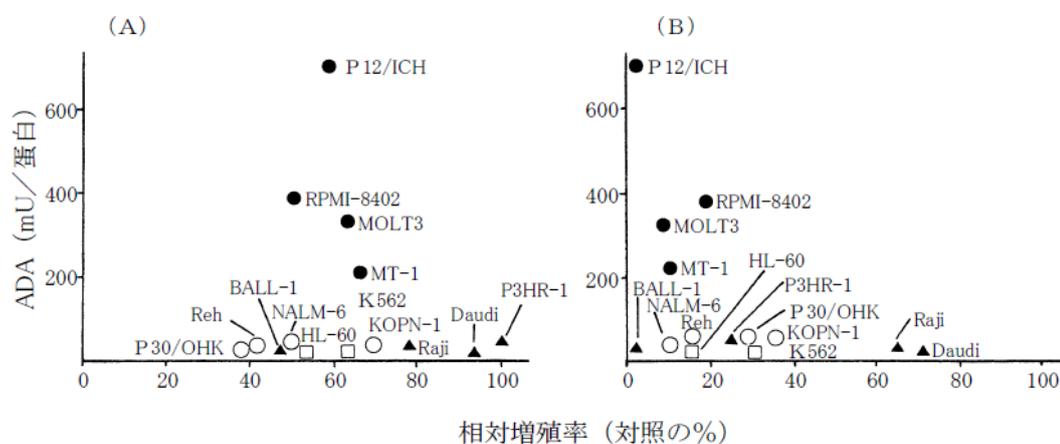
B: 慢性型 (9)・くすぶり型 (10) ATL細胞、MT-2 及び ConA 刺激正常末梢リンパ球 (対照)

4) 本剤（ペントスタチン）と 9-β-D-アラビノフラノシルアデニン（Ara-A）の併用による抗腫瘍活性⁹⁾

ペントスタチンと Ara-A の単独又は併用における各種腫瘍細胞 30 種に対する増殖抑制効果を検討した。

ペントスタチン単独で増殖抑制効果は弱く、試験した全ての細胞株での IC₅₀ 値（コントロール細胞と比較した実験群の細胞の増殖が 50%減少した場合の薬剤濃度）が 100 μM 以上であった。一方 Ara-A はほとんど 100 μM 以下であった。Ara-A にペントスタチンを併用すると ADA 活性によって不活化されていた Ara-A が安定化し、Ara-A の効果が増強された。これは ADA 活性の高い細胞株（P12/ICH、RPMI-8402、MOLT3、MT-1）に認められた。しかし、ADA 活性の低い細胞株では、ペントスタチンによる増強効果は 10 株中 8 株で、ペントスタチンの ADA 阻害活性以外の効果により Ara-A を安定化させるものが 8 株、ペントスタチンにはほとんど影響を受けず ADA 以外のメカニズムで Ara-A を不活化してしまう株（Daudi、Raji）が 2 株あった。

また、ペントスタチンが存在しない場合 (A) では Ara-A が不活化されたが、ペントスタチン 0.1 μM 存在下 (B) では P12/ICH 株が、1 μM 存在下 (C) ではさらに NALM-6 株において Ara-A が安定化された。



Ara-A の増殖抑制作用と細胞の ADA 活性との相関

ペントスタチンを含まない場合 (A) と 1 μM のペントスタチンを含む場合 (B) での Ara-A の増殖抑制作用を、細胞の ADA 活性との相関で示している。

Ara-A は非 T 非 B 細胞では 5 μM、他の細胞では 10 μM を使用した。

● : T-細胞系、○ : 非 T 非 B 細胞系、▲ : B-細胞系、□ : 骨髄球系

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

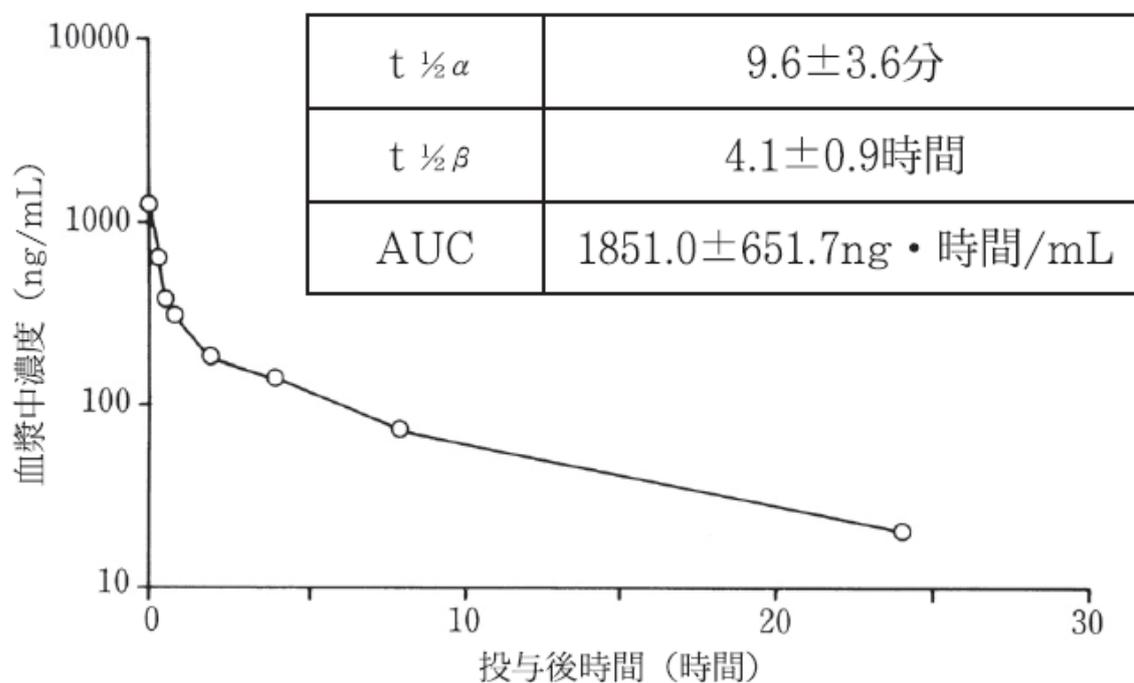
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

成人T細胞白血病リンパ腫（ATL）及びその他の悪性腫瘍患者 15 例に本剤の 3~7mg/m²（注）を静脈内投与した場合、二相性の減衰を示し、 α 相の半減期は 7~10 分、 β 相の半減期は 3~4 時間であった。

投与量：5mg/m²（患者4例）の場合



注) 本剤の承認された効能又は効果：下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

成人T細胞白血病リンパ腫、ヘアリーセル白血病

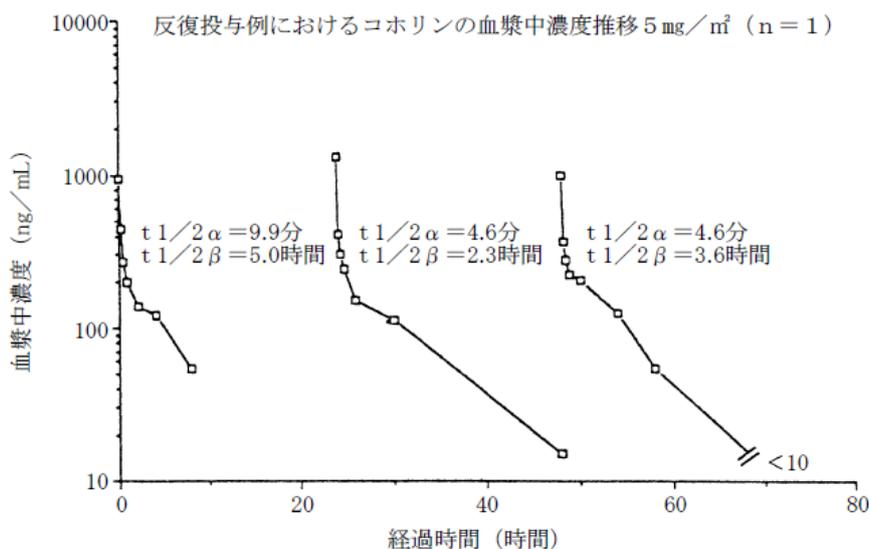
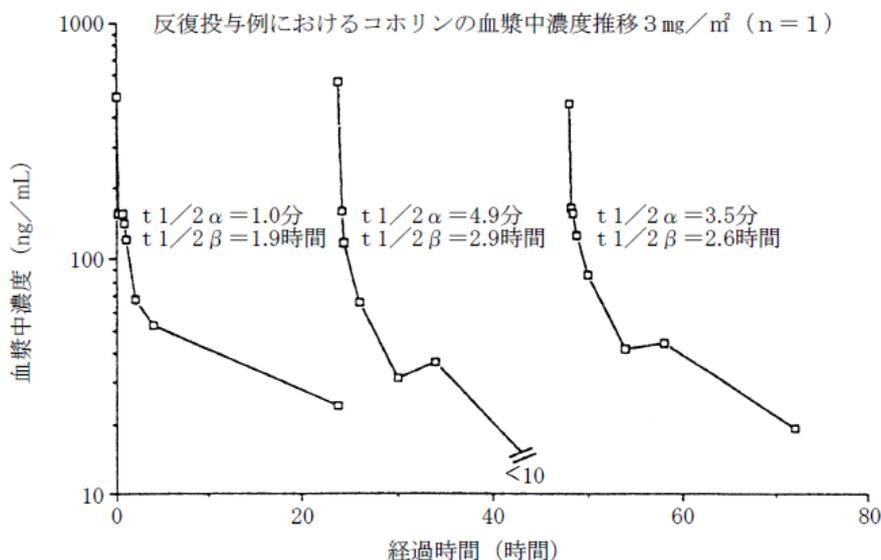
本剤の承認された用法及び用量（抜粋）：

〈成人T細胞白血病リンパ腫〉通常、ペントスタチンとして 4~5mg/m²（体表面積）を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与する。この方法を 1 クールとし、2~3 クール繰り返す。

〈ヘアリーセル白血病〉通常、ペントスタチンとして 4~5mg/m²を 1~2 週間に 1 回静脈内投与する。

2) 反復投与

本剤を皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）患者に3日間反復投与（ $3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $5\text{mg}/\text{m}^2$ ）したときの血漿中での半減期は α 相で1.0～9.9分、 β 相で1.9～5.0時間で、単回投与とほぼ同等の結果が得られ、反復投与においてもすみやかに血漿中の濃度は減少してゆき、体内への蓄積はないと考えられた。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能又は効果：下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

成人T細胞白血病リンパ腫、ヘアリーセル白血病

本剤の承認された用法及び用量（抜粋）：

〈成人T細胞白血病リンパ腫〉通常、ペントスタチンとして $4\sim 5\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を1週間間隔で4回静脈内投与する。この方法を1クールとし、2～3クール繰り返す。

〈ヘアリーセル白血病〉通常、ペントスタチンとして $4\sim 5\text{mg}/\text{m}^2$ を1～2週間に1回静脈内投与する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ATL 及び類縁疾患患者に本剤 3mg/m² (5 名) と 5mg/m² (4 名) を静脈内に単回投与した際の消失速度定数、クリアランス及び分布容積は下記のとおりであった。なお、腎障害者 (C_{Cr} 22.7~53.2mL/分、投与量 1~4mg/m²、n=7) についても解析した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

消失速度定数 Kel

	投与量		腎障害者 (投与量)
	3mg/m ²	5mg/m ²	1~4mg/m ²
Kel (/時間)	0.9	0.7	1.6
被験者数	5	4	7

(4) クリアランス

全身クリアランス (Cl total)

	投与量		腎障害者 (投与量)
	3mg/m ²	5mg/m ²	1~4mg/m ²
Cl total (L/時間)	8.1±5.0	4.6±1.2	7.8±3.1
被験者数	5	4	7

(5) 分布容積

本剤静注後の半減期 (t_{1/2α}、t_{1/2β}) 中枢区画の分布容積 (V_c)、定常状態の分布容積 (V_{ss}) 及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) を下記に示す。

	投与量		腎障害者 (投与量)
	3mg/m ²	5mg/m ²	1~4mg/m ²
t _{1/2α} (分)	7.1±4.3	9.6±3.6	4.2±1.8
t _{1/2β} (時間)	3.3±2.3	4.1±0.9	2.8±1.8
V _c (L)	8.8±6.4	6.4±1.1	6.7±2.1
V _{ss} (L)	30.2±19.1	23.4±6.3	23.5±8.9
AUC (ng・時間/mL)	853.5±691.6	1851.0±651.7	
被験者数	5	4	7

(6) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能又は効果：下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解

成人T細胞白血病リンパ腫、ヘアリーセル白血病

本剤の承認された用法及び用量 (抜粋)：

〈成人T細胞白血病リンパ腫〉通常、ペントスタチンとして 4~5mg/m² (体表面積) を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与する。この方法を 1 クールとし、2~3 クール繰り返す。

〈ヘアリーセル白血病〉通常、ペントスタチンとして 4~5mg/m² を 1~2 週間に 1 回静脈内投与する。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考>

マウスに $[^3\text{H}]$ 標識したペントスタチン 0.2mg/kg を静脈内投与したときの組織内濃度を参考にすると、血液－脳関門は通過しにくいと推測される。（「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照）

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考>

妊娠 10 日目マウスへの本剤（ペントスタチン）の胎盤・胎児への移行性

妊娠 10 日目マウスに $[^3\text{H}]$ 標識したペントスタチン（以下、表中は「 $[^3\text{H}]$ ペントスタチン」と記す）0.2mg/kg を静脈内投与し、投与 30 分、1、3、6 及び 24 時間後の母マウス及び胎児の組織中濃度を測定した。

胎盤では投与 30 分後に、0.103 $\mu\text{g/g}$ と最高濃度を示し、血漿の 1.6 倍であったが、羊水、胎児では投与 1 時間後に最高となり、母マウス血漿濃度の 40.7% 以下で胎児移行性は低かった。

妊娠10日目マウスにおける $[^3\text{H}]$ ペントスタチンの組織中濃度

組織	$[^3\text{H}]$ ペントスタチン濃度 $\mu\text{g/mL}$ 又はg)				
	投与30分後	投与1時間後	投与3時間後	投与6時間後	投与24時間後
血漿	0.065±0.003	0.027±0.009	0.003±0.000	0.001±0.000	N. D.
血液	0.065±0.005	0.030±0.009	0.005±0.000	0.003±0.001	0.003±0.001
脳	0.002±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000
心臓	0.062±0.004	0.031±0.005	0.004±0.000	0.003±0.000	0.002±0.000
肺臓	0.053±0.007	0.035±0.004	0.017±0.002	0.011±0.002	0.009±0.001
肝臓	0.104±0.009	0.056±0.010	0.032±0.004	0.027±0.001	0.017±0.001
腎臓	0.198±0.010	0.084±0.016	0.032±0.003	0.022±0.001	0.014±0.001
副腎	0.057±0.012	0.040±0.013	0.022±0.004	0.020±0.000	0.014±0.002
卵巣	0.091±0.003	0.077±0.021	0.072±0.009	0.061±0.011	0.037±0.013
子宮	0.047±0.001	0.062±0.027	0.062±0.071	0.020±0.004	0.012±0.001
胎盤	0.103±0.007	0.092±0.007	0.094±0.012	0.079±0.002	0.072±0.016
羊水	0.004±0.002	0.007±0.001	0.005±0.002	0.002±0.000	0.003±0.001
胎児	0.005±0.002	0.011±0.005	0.010±0.002	0.006±0.001	0.004±0.000

値は平均値±S. D. (n = 3) N. D. : 検出不能 0.2mg/kg 静脈内投与

(3) 乳汁への移行性

<参考>

分娩 10 日目マウスへの本剤（ペントスタチン）の乳汁移行性

分娩 10 日目マウスに [³H] 標識したペントスタチン 0.2mg/kg を静脈内投与し、投与 1、3 及び 6 時間後の乳汁中濃度を測定した。

乳汁中濃度は投与 1 時間後に 0.041 μg/mL と最高となり、以降減少した。いずれの時点でも血漿濃度より高く、乳汁中へ移行することが認められた。

分娩 10 日目のマウスにおける [³H] ペントスタチンの血漿及び乳汁移行

	[³ H] ペントスタチン濃度 (μg/mL)	
	乳汁	血漿
投与 1 時間後	0.041±0.005	0.027±0.004
投与 3 時間後	0.015±0.002	0.002±0.000
投与 6 時間後	0.013±0.008	0.001±0.000

値は平均値±S. D. (n=3)、0.2mg/kg 静脈内投与

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) マウスにおける本剤（ペントスタチン）の組織中分布（単回投与）

マウスの静脈内に [³H] 標識したペントスタチン 0.2mg/kg を 1 回投与し、168 時間後までの組織中放射能濃度を測定した。全ての組織において投与 20 分後で最高となり、腎臓、胸腺、骨髓、前立腺、脾臓などで高く、血漿中濃度の 1.6~4.3 倍であった。また大部分の組織で血漿より排泄が緩徐であった。

マウスにおける [³H] ペントスタチンの単回投与後の組織中濃度

組織	[³ H] ペントスタチン濃度 (μg/mL又はg)					
	投与20分後	投与2時間後	投与5時間後	投与24時間後	投与96時間後	投与168時間後
血漿	0.077±0.011	0.004±0.000	0.001±0.000	N. D.	N. D.	N. D.
血液	0.073±0.007	0.007±0.001	0.004±0.000	0.003±0.001	0.002±0.000	0.002±0.001
脳	0.003±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.000±0.000
眼球	0.019±0.006	0.004±0.001	0.002±0.001	0.001±0.000	0.001±0.000	N. D.
ハーダー腺	0.032±0.002	0.009±0.002	0.005±0.001	0.003±0.000	0.002±0.000	0.002±0.000
顎下腺	0.089±0.002	0.032±0.005	0.027±0.000	0.021±0.001	0.022±0.010	0.014±0.002
甲状腺	0.031±0.015	N. D.				
胸腺	0.206±0.042	0.185±0.010	0.189±0.015	0.167±0.023	0.058±0.018	0.037±0.005
心臓	0.069±0.003	0.006±0.001	0.004±0.001	0.003±0.001	0.002±0.000	0.001±0.000
肺臓	0.064±0.007	0.016±0.000	0.014±0.001	0.012±0.001	0.008±0.002	0.005±0.000
肝臓	0.124±0.008	0.025±0.002	0.020±0.001	0.014±0.002	0.013±0.004	0.009±0.003
腎臓	0.329±0.025	0.030±0.010	0.027±0.010	0.013±0.002	0.008±0.001	0.007±0.001
副腎	0.057±0.007	0.039±0.019	0.032±0.011	0.021±0.004	0.014±0.003	0.012±0.002
脾臓	0.125±0.018	0.074±0.021	0.068±0.007	0.069±0.017	0.061±0.011	0.056±0.005
膵臓	0.090±0.004	0.033±0.008	0.025±0.005	0.022±0.001	0.021±0.006	0.014±0.001
筋肉	0.045±0.002	0.014±0.001	0.004±0.001	0.001±0.000	0.001±0.001	0.001±0.000
白色脂肪	0.006±0.002	0.002±0.001	0.002±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.000±0.000
褐色脂肪	0.029±0.006	0.005±0.001	0.004±0.001	0.003±0.001	0.002±0.001	0.001±0.001
皮膚	0.066±0.011	0.010±0.005	0.008±0.002	0.007±0.002	0.005±0.002	0.004±0.001
骨	0.038±0.002	0.009±0.001	0.009±0.000	0.005±0.002	0.003±0.002	0.003±0.001
骨髓	0.174±0.008	0.045±0.033	0.037±0.028	0.051±0.036	0.051±0.013	0.040±0.034
腸間膜リンパ節	0.054±0.024	0.030±0.022	0.026±0.012	0.026±0.006	0.024±0.016	0.014±0.015
膀胱	0.119±0.011	0.028±0.018	0.034±0.001	0.017±0.001	0.011±0.001	0.008±0.003
精巣	0.043±0.007	0.022±0.003	0.018±0.000	0.015±0.001	0.012±0.003	0.009±0.002
精巣上体	0.051±0.003	0.018±0.002	0.015±0.002	0.013±0.002	0.008±0.001	0.007±0.001
前立腺	0.134±0.010	0.024±0.011	0.020±0.000	0.011±0.004	0.006±0.003	0.004±0.002
胃	0.072±0.028	0.017±0.001	0.015±0.003	0.016±0.002	0.006±0.001	0.004±0.000
小腸	0.100±0.026	0.042±0.001	0.028±0.002	0.027±0.009	0.013±0.002	0.012±0.002
大腸	0.064±0.014	0.022±0.002	0.016±0.003	0.018±0.001	0.010±0.001	0.008±0.001

値は平均値±S. D. (n = 3) N. D. : 検出不可能 0.2mg/kg静脈内投与

2) マウスにおける本剤（ペントスタチン）の組織中分布（反復投与）

マウスの静脈内に ^3H 標識したペントスタチンを 0.2mg/kg を1週間に1回、4週間反復して投与した。4回目投与168時間後までの組織中放射能濃度を測定すると、腎臓、胸腺で特に高く、脳及び白色脂肪への移行はほとんど認められなかった。尚、2~4回の投与回数における分布の変化は認められなかった。

マウスにおける ^3H ペントスタチンの4回反復投与後の組織中濃度

組織	^3H ペントスタチン濃度 ($\mu\text{g/mL}$ 又は g)				
	投与20分後	投与2時間後	投与5時間後	投与24時間後	投与168時間後
血漿	0.130±0.024	0.004±0.001	0.001±0.000	N. D.	N. D.
血液	0.117±0.022	0.007±0.000	0.004±0.001	0.003±0.000	0.003±0.000
脳	0.003±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000
眼球	0.024±0.010	0.003±0.000	0.002±0.000	0.001±0.000	0.001±0.000
ハーダー腺	0.041±0.018	0.007±0.001	0.003±0.000	0.012±0.000	0.002±0.000
顎下腺	0.101±0.017	0.020±0.002	0.018±0.005	0.013±0.003	0.013±0.003
甲状腺	0.026±0.010	0.011±0.005	N. D.	N. D.	N. D.
胸腺	0.190±0.040	0.147±0.020	0.157±0.008	0.134±0.016	0.134±0.016
心臓	0.095±0.009	0.005±0.000	0.004±0.000	0.002±0.000	0.002±0.000
肺臓	0.077±0.004	0.014±0.001	0.010±0.001	0.008±0.001	0.008±0.001
肝臓	0.160±0.016	0.021±0.002	0.018±0.001	0.012±0.001	0.012±0.001
腎臓	0.344±0.024	0.022±0.000	0.016±0.001	0.011±0.001	0.011±0.001
副腎	0.054±0.007	0.018±0.002	0.022±0.004	0.020±0.003	0.020±0.003
脾臓	0.138±0.008	0.074±0.009	0.070±0.010	0.065±0.008	0.065±0.008
膵臓	0.090±0.013	0.020±0.003	0.019±0.005	0.016±0.003	0.016±0.003
筋肉	0.042±0.005	0.011±0.000	0.005±0.001	0.002±0.000	0.002±0.000
白色脂肪	0.005±0.001	0.001±0.000	0.001±0.000	0.000±0.000	0.000±0.000
褐色脂肪	0.026±0.04	0.004±0.001	0.004±0.002	0.002±0.001	0.002±0.001
皮膚	0.091±0.009	0.008±0.001	0.008±0.002	0.004±0.001	0.004±0.001
骨	0.037±0.016	0.008±0.001	0.006±0.001	0.005±0.001	0.005±0.001
骨髄	0.165±0.077	0.058±0.009	0.045±0.008	0.055±0.017	0.055±0.017
腸間膜リンパ節	0.036±0.026	0.040±0.024	0.035±0.032	0.030±0.019	0.030±0.019
膀胱	0.158±0.061	0.032±0.024	0.017±0.004	0.014±0.010	0.014±0.010
精巣	0.035±0.002	0.016±0.002	0.017±0.001	0.011±0.002	0.011±0.002
精巣上体	0.050±0.012	0.014±0.002	0.013±0.002	0.010±0.000	0.010±0.000
前立腺	0.191±0.088	0.057±0.074	0.017±0.006	0.008±0.001	0.008±0.001
胃	0.070±0.001	0.014±0.003	0.013±0.002	0.012±0.003	0.012±0.003
小腸	0.068±0.008	0.034±0.006	0.035±0.012	0.014±0.005	0.014±0.005
大腸	0.076±0.013	0.022±0.005	0.025±0.006	0.013±0.001	0.013±0.001

値は平均値±S. D. (n = 3) N. D. : 検出不能 0.2mg/kg 静脈内投与

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考>

[³H]標識したペントスタチンをマウスの静脈内に投与し24時間後に採取した尿のTLCにおいて、投与前と同様にRf0.2付近に大部分が認められ、投与されたペントスタチンは大部分未変化体として排泄されることが考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

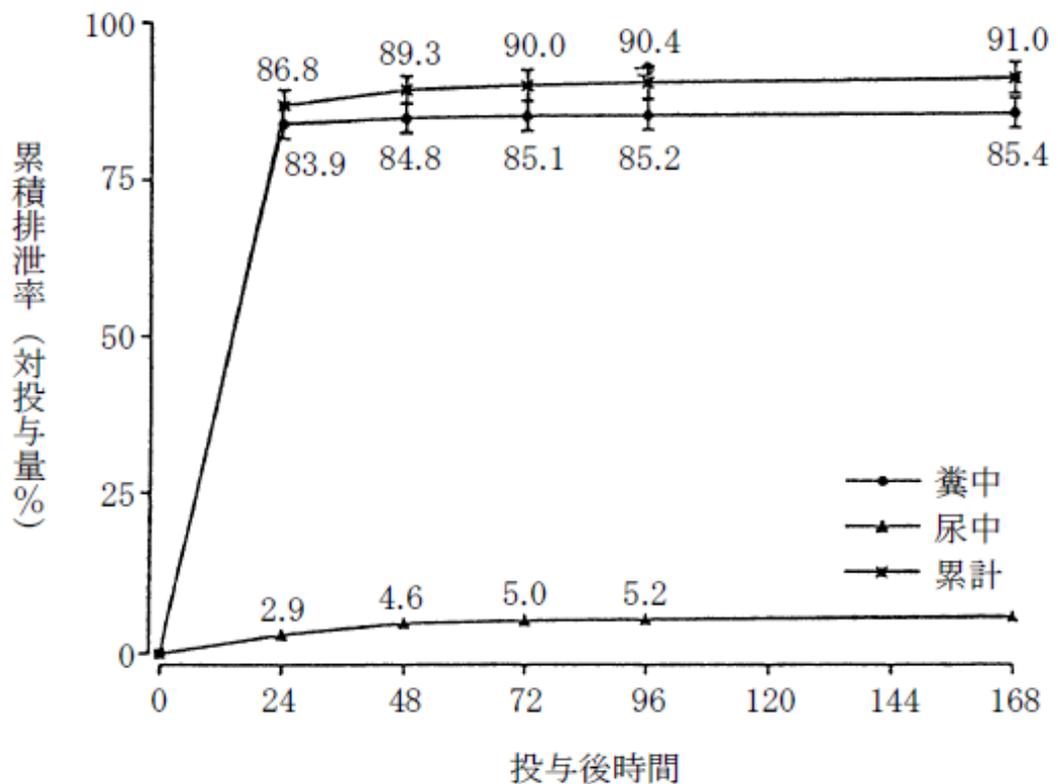
7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎を通じて排泄される

<参考>

マウスの静脈内に [³H] 標識したペントスタチン 0.2mg/kg を投与すると24時間で大部分（尿中に83.9%、糞中に2.9%）が排泄され168時間後には累積で91.0%排泄された。



(2) 排泄率

本剤静注 ($3\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $5\text{mg}/\text{m}^2$) 後、24 時間で尿中に 71.9~81.1%排泄された。また、腎障害者 (C_{Cr} 22.7~53.2mL/分、投与量 $1\sim 4\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $n=7$) における 24 時間後の尿中回収率は 71.6%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法及び用量：〈成人 T 細胞白血病リンパ腫〉通常、ペントスタチンとして $4\sim 5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) を 1 週間間隔で 4 回静脈内投与する。この方法を 1 クールとし、2~3 クール繰り返す。
〈ヘアリーセル白血病〉通常、ペントスタチンとして $4\sim 5\text{mg}/\text{m}^2$ を 1~2 週間に 1 回静脈内投与する。
〈効能共通〉いずれの場合にも、腎障害がある患者には、クレアチニンクリアランスを測定し、 $59\sim 40\text{mL}/\text{分}$ の場合には $2\sim 4\text{mg}/\text{m}^2$ に、 $39\sim 25\text{mL}/\text{分}$ の場合には $1\sim 3\text{mg}/\text{m}^2$ に減量し、それぞれ低用量から始めて安全性を確認しながら慎重に投与する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、緊急時に十分な措置ができる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、次の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。
 - 1.1.1 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 [2.1 参照]
 - 1.1.2 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが 25mL/分未満の患者） [2.2、9.2.1、11.1.1 参照]
 - 1.1.3 水痘又は帯状疱疹の患者 [2.3 参照]
 - 1.1.4 ビダラビン注射剤を投与中の患者 [1.2、2.4、10.1 参照]
 - 1.1.5 シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者
ペントスタチンとシクロホスファミドとの併用により、心毒性が発現し死亡した症例が報告されているので、本剤とシクロホスファミド又はイホスファミドを併用しないこと¹⁰⁾。 [2.5、10.1 参照]
 - 1.1.6 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [2.7、9.5 参照]
- 1.2 外国においてペントスタチンとビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、神経毒性等の重篤な副作用を発現したとの報告があるので併用しないこと¹¹⁾。 [1.1.4、2.4、10.1 参照]
- 1.3 フルダラビンリン酸エステル製剤との併用により致命的な肺毒性が報告されているので併用しないこと¹²⁾。 [2.6、10.1 参照]

（解説）

- 1.1 禁忌該当者を明確に示し、適応患者の選択をより慎重に行ってもらうため記載した。
- 1.1.5 本剤の臨床試験での経験はないが、米国の第Ⅱ相臨床試験においてペントスタチンとシクロホスファミドの相互作用によると考えられる死亡例が認められたため¹⁰⁾。
- 1.2 ペントスタチンとビダラビンの相互作用によると考えられる副作用の増強が認められたため¹¹⁾。
- 1.3 ペントスタチンとフルダラビンリン酸エステルの相互作用によると考えられる致命的な肺毒性が認められたため¹²⁾。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 [1.1.1 参照]
- 2.2 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが 25mL/分未満の患者） [腎不全が増悪するおそれがある。] [1.1.2、9.2.1、11.1.1 参照]
- 2.3 水痘又は帯状疱疹の患者 [免疫抑制作用により水痘又は帯状疱疹が増悪するおそれがある。] [1.1.3 参照]
- 2.4 ビダラビン注射剤を投与中の患者 [1.1.4、1.2、10.1 参照]
- 2.5 シクロホスファミド又はイホスファミドを投与中の患者 [1.1.5、10.1 参照]
- 2.6 フルダラビンリン酸エステル製剤を投与中の患者 [1.3、10.1 参照]
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [1.1.6、9.5 参照]

（解説）

- 2.1 一般に記載されている注意。
- 2.2 クレアチニンクリアランスが 25mL/分未満の腎不全患者に本剤を投与した経験がないため。
- 2.3 本剤の投与により白血球数及び CD4 陽性細胞の減少又は減少傾向がみられた。このような免疫抑制状態では文献的¹³⁾に水痘あるいは帯状疱疹の患者では当該疾患の増悪が予想されるため。
- 2.4 本剤がビダラビンの作用を高め、副作用を増加、増悪することが予想されるため。
- 2.5 外国においてペントスタチンとシクロホスファミドの相互作用によると考えられる死亡例が報告されているため¹⁰⁾。

- 2.6 外国においてペントスタチンとフルダラビンリン酸エステルとの相互作用によると考えられる死亡例が報告されているため¹²⁾。
- 2.7 ペントスタチンに催奇形性作用があることから記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 腎障害、肝障害等の副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査（血液検査、腎機能・肝機能検査等）を行うなど、患者の状態を観察すること。
- 8.2 感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
- 8.3 免疫抑制作用が起こることがあるので十分注意すること。
- 8.4 腎障害の患者（2例、うち1例は高カルシウム血症）で溶血性尿毒症症候群（HUS: Hemolytic Uremic Syndrome）又は腎不全で死亡した症例が報告されているので、頻回に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、9.2.2、11.1.1参照]
- 8.5 食欲不振、嘔気・嘔吐等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 8.6 骨髄抑制があらわれる又は増悪することがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

（解説）

- 8.1 本剤の臨床試験で、腎障害、肝障害がみられたこと及び文献的に腎障害を起こす例が報告⁶⁾されていることから記載した。
- 8.2 本剤の臨床試験において気管支炎、带状疱疹などの感染症が認められた。また、文献的にも報告¹³⁾がある。
- 8.3 本剤の投与により白血球数及びCD4陽性細胞の減少又は減少傾向が認められた。また、文献的にも報告¹³⁾がある。
- 8.4 5mg/m²の3日間連続投与群（用法及び用量外）において、高カルシウム血症を伴った腎障害の患者で溶血性尿毒症症候群が認められたため。クレアチニンクリアランス値等適切な検査を実施して、減量あるいは休薬等の適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤のATLの臨床試験において、食欲不振45.2%（14/31、うちグレード4が3例）、嘔気・嘔吐45.2%（14/31、うちグレード4が3例）などが認められた。患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 8.6 本剤の投与により白血球数及びCD4陽性細胞の減少又は減少傾向がみられ、投与により感染症の増悪が予想されるため。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 心機能異常のある患者 心機能異常が増悪するおそれがある。</p> <p>9.1.2 感染症を合併している患者 免疫抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。</p> <p>9.1.3 高カルシウム血症の患者 高カルシウム血症の治療を行った後、本剤を投与すること。腎機能が低下しているおそれがあり、本剤の排泄が遅れる可能性がある。[8.4 参照]</p>

(解説)

- 9.1.1 本剤の副作用として心機能異常（頻脈など）が認められたことにより、心機能異常患者では増悪が予想されるため。
- 9.1.2 本剤の投与により白血球数及びCD4陽性細胞の減少又は減少傾向がみられ、投与により感染症の増悪が予想されるため。
- 9.1.3 腎障害の患者（2例、うち1例は高カルシウム血症）で溶血性尿毒症症候群（HUS：Hemolytic Uremic Syndrome）又は腎不全で死亡した症例が報告されており、高カルシウム血症の患者では、腎機能が低下し、本剤の排泄が遅れる可能性があるため。

(2) 腎機能障害患者

<p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 腎不全の患者（クレアチニンクリアランスが25mL/分未満の患者） 投与しないこと。[1.1.2、2.2、11.1.1 参照]</p> <p>9.2.2 腎障害のある患者（クレアチニンクリアランスが59～25mL/分の患者） 腎障害が増悪するおそれがある。[8.4、11.1.1 参照]</p>

(解説)

5mg/m²の3日間連続投与群（用法及び用量外）において、高カルシウム血症を伴った腎障害の患者で溶血性尿毒症症候群が認められたため。

(3) 肝機能障害患者

<p>9.3 肝機能障害患者</p> <p>9.3.1 肝障害のある患者 肝障害が増悪するおそれがある。</p>
--

(解説)

本剤の副作用として肝障害（AST、ALT上昇）が認められたため、肝障害患者では増悪が予想されるため。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

<p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（マウス）で催奇形性作用、胚・胎児毒性がみられている^{16)、17)}。[1.1.6、2.7 参照]</p>
--

(解説)

ペントスタチンに催奇形性作用があることから記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(マウス)で乳汁中への移行が認められている。

(解説)

マウスによる動物実験において、乳汁中への移行が認められることから記載した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

該当資料なし

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量又は投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるため、高齢者では腎機能が低下していることが考えられ、高い血中濃度が持続するおそれがある。

(解説)

本剤は、主として腎臓から排泄されるため、高齢者では腎機能が低下していることが考えられ、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、副作用を増加、増悪することが予想されるため。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10. 相互作用		
10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン（注射剤） （アラセナーA等） [1.1.4、1.2、2.4 参照]	外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全（いずれもグレード4）を発現したとの報告がある ¹¹⁾ 。	ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)を本剤が阻害することによって惹起されると考えられる。
シクロホスファミド （エンドキサン） イホスファミド （イホマイド） [1.1.5、2.5 参照]	骨髄移植の患者で、シクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告がある ¹⁰⁾ 。また、動物実験（マウス）においてペントスタチン（臨床用量の10倍相当量）とシクロホスファミド（LD ₅₀ 前後）又はその類縁薬であるイホスファミド（LD ₅₀ 前後）を同時期に単回投与したとき、それぞれを単回投与したときに比べて死亡率の増加が認められた ¹⁵⁾ 。	機序は不明。
フルダラビンリン酸エステル （フルダラ） [1.3、2.6 参照]	致命的な肺毒性が発現することがある ¹²⁾ 。	機序は不明。

(解説)

ビダラビン（注射剤）は、海外の臨床試験において併用時に、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全（いずれもグレード4）を発現したとの報告があるため記載した¹¹⁾。

シクロホスファミド、イホスファミドは、動物実験（マウス）において、同時期に単回投与したとき、それぞれ単回投与した時に比べて死亡率の増加が認められた。加えて骨髄移植の患者で、シクロホスファミド投与中にペントスタチンを単回投与したところ、錯乱、呼吸困難、低血圧、肺水腫等が認められ、心毒性により死亡したとの報告があるため記載した¹⁵⁾。

フルダラビンリン酸エステル（フルダラ）は、海外の臨床試験において併用時に、肺感染症あるいは肺炎で死亡したため記載した¹²⁾

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アロプリノール	外国においてアロプリノールとの併用により、皮疹の頻度が増加する傾向はみられていないが、因果関係不明の過敏性血管炎で死亡したとの報告（1例）がある ¹⁴⁾ 。	機序は不明。
ビダラビン（軟膏剤・クリーム剤）	外国においてビダラビン注射剤との併用により、腎不全、肝不全、けいれん発作、昏睡、脳浮腫、肺浮腫、代謝性アシドーシス、急性腎不全（いずれもグレード4）を発現したとの報告がある ¹¹⁾ 。	ビダラビンの代謝酵素であるアデノシンデアミナーゼ(ADA)を本剤が阻害することによって惹起されることが考えられる。
ネララビン	本剤との併用により、ネララビンの作用が減弱するおそれがある。 なお、併用した場合の安全性は確認されていない。本剤とネララビンとの併用は避けることが望ましい。	<i>in vitro</i> において本剤との併用によりネララビンから ara-G への変換が阻害されることが示されている。

(解説)

因果関係は不明ながらアロプリノールとの併用において、死亡例が米国の臨床試験で認められたため¹⁴⁾。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な腎障害（頻度不明）：

腎障害の患者で溶血性尿毒症症候群(HUS：Hemolytic Uremic Syndrome)又は腎不全で死亡した症例が報告されている。[1.1.2、2.2、8.4、9.2.1、9.2.2 参照]

11.1.2 骨髄抑制（頻度不明）：

汎血球減少、白血球減少(顆粒球減少、好中球減少、リンパ球減少)、血小板減少、貧血があらわれることがある。[8.6 参照]

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	5%未満	頻度不明
心臓		頻脈	心電図異常
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、 ALP 上昇	総ビリルビン上昇	LDH 上昇
腎臓	蛋白尿	クレアチニン上昇、 BUN 上昇	クレアチニンクリアランス低下
消化器	食欲不振 (43.9%)、 嘔気・嘔吐 (39.0%)、 口内炎	下痢、腹痛	
皮膚		紅斑性皮疹、紅斑そう 痒、皮膚炎	アレルギー性皮疹
血液	白血球減少 (26.8%)、 血小板減少、貧血		
呼吸器		咳嗽、PaO ₂ 減少	
精神神経系		意識障害、頭痛	
感染症		帯状疱疹	肺炎、腹膜炎
その他	全身倦怠感 (36.6%)、 発熱 (31.7%)	結膜炎、筋肉痛、 背部痛	腹水、CRP 上昇

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例 359 例（承認時 56 例、使用成績調査 303 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 60.4%であり、主なものは、白血球数減少(19.5%)、食欲不振(12.8%)、発熱(12.5%)、嘔吐(11.4%)、倦怠感(8.4%)、血小板数減少(7.8%)、悪心(7.5%)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加(7.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(6.1%)、貧血(4.2%)であった。〔再審査終了時〕

第Ⅱ相臨床試験／副作用（自他覚症状）

対 象 疾 患	ATL					HCL				
	31					10				
	21 (67.7)					8 (80.0)				
副 作 用 内 容	発現数(%)	グレード				発現数(%)	グレード			
		1	2	3	4		1	2	3	4
食 欲 不 振	14 (45.2)	2	3	6	3	4 (40.0)	2	2		
嘔 気 ・ 嘔 吐	14 (45.2)	3	5	3	3	2 (20.0)	1	1		
全 身 倦 怠 感	11 (35.5)	2	4	3	2	4 (40.0)	2	2		
発 熱	9 (29.0)	4	5			4 (40.0)	1	3		
下 痢	2 (6.5)		1		1	0				
頭 痛	2 (6.5)		2			0				
腹 痛	1 (3.2)			1		0				
背 部 痛	1 (3.2)		1			0				
筋 肉 痛	1 (3.2)	1				0				
意 識 障 害	1 (3.2)		1			0				
頻 脈	1 (3.2)		1			0				
紅 斑 掻 痒	0					1 (10.0)		1		
紅 斑 性 皮 疹	0					1 (10.0)	1			
皮 膚 炎	1 (3.2)	1				0				
結 膜 炎	1 (3.2)	1				0				
咳 嗽	1 (3.2)	1				1 (10.0)		1		
帯 状 疱 疹	1 (3.2)			1		0				
口 内 炎	4 (12.9)	3	1			0				

第II相臨床試験／臨床検査値異常

対象疾患		ATL				HCL					
解析対象数		31				10					
検査値異常発現数(%)		15 (48.4)				7 (70.0)					
検査値異常内容		発現数(%)	グレード				発現数(%)	グレード			
			1	2	3	4		1	2	3	4
造血障害	白血球減少	6 (19.4)		5	1		5 (50.0)		1	2	2
	血小板減少	2 (6.5)		1		1	1 (10.0)	1			
	ヘモグロビン減少	5 (16.1)	1	3	1		0				
肝障害	AST (GOT) 上昇	4 (12.9)	1	3			0				
	ALT (GPT) 上昇	3 (9.7)	1	1	1		2 (20.0)	2			
	A 1 - P 上昇	3 (9.7)		3			1 (10.0)	1			
	総ビリルビン上昇	0					1 (10.0)		1		
腎障害	クレアチニン上昇	2 (6.5)	2				0				
	B U N 上昇	2 (6.5)	2				0				
	尿 蛋 白	2 (6.5)	2				1 (10.0)	1			
	PaO ₂ 減少	1 (3.2)	1				0				

市販後調査〔再審査終了時〕：303例

	累計
調査施設数	157
調査症例数	303
副作用等の発現症例数	172
副作用等の発現件数	526
副作用等の発現症例率	56.8%
副作用等の種類	副作用の種類別 発現症例(件数) 率(%)
胃腸障害	44(14.5)
*メレナ	1(0.3)
*急性膵炎	2(0.7)
*歯肉炎	1(0.3)
心窩部不快感	1(0.3)
*腸管閉塞	1(0.3)
*吐血	1(0.3)
*便秘	1(0.3)
悪心	27(8.9)
下痢	2(0.7)
口内炎	3(1.0)
腹水	3(1.0)
腹痛	1(0.3)
腹膜炎	1(0.3)
嘔吐	17(5.6)
感染症及び寄生虫症	20(6.6)
サイトメガロウイルス感染	2(0.7)
サイトメガロウイルス性肺炎	1(0.3)
*蜂巣炎	1(0.3)
感染	5(1.7)
真菌性肺炎	2(0.7)
带状疱疹	6(2.0)
肺炎	5(1.7)
肝胆道系障害	19(6.3)
*黄疸	1(0.3)
肝機能異常	4(1.3)
*胆汁うっ滞	1(0.3)
肝障害	13(4.3)
眼障害	1(0.3)
*ブドウ膜炎	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2(0.7)
筋痛	2(0.7)
血液およびリンパ系障害	19(6.3)
*好酸球増加症	1(0.3)
血小板減少症	1(0.3)
骨髄抑制	2(0.7)
白血球減少症	1(0.3)
貧血	15(5.0)
血管障害	1(0.3)
*ショック	1(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10(3.3)
*間質性肺疾患	2(0.7)
*急性肺水腫	1(0.3)
*胸水	1(0.3)
*呼吸困難	3(1.0)
*呼吸不全	2(0.7)
*上気道の炎症	1(0.3)
耳および迷路障害	1(0.3)
*聴力低下	1(0.3)
神経系障害	10(3.3)
*感覚障害	1(0.3)
*脳出血	1(0.3)
*味覚異常	1(0.3)
意識レベルの低下	1(0.3)
頭痛	6(2.0)
腎および尿路障害	14(4.6)
*腎尿細管障害	1(0.3)
急性腎不全	1(0.3)

腎不全	1(0.3)
腎機能障害	4(1.3)
腎障害	8(2.6)
精神障害	1(0.3)
*易刺激性	1(0.3)
*不安	1(0.3)
*不眠症	1(0.3)
全身障害および投与局所様態	39(12.9)
*疲労	3(1.0)
*浮腫	2(0.7)
*下肢浮腫	1(0.3)
倦怠感	11(3.6)
発熱	29(9.6)
代謝および栄養障害	33(10.9)
*高カリウム血症	3(1.0)
*高カルシウム血症	2(0.7)
*高尿酸血症	1(0.3)
食欲減退	3(1.0)
*代謝性アシドーシス	1(0.3)
*低カリウム血症	2(0.7)
*低クロール血症	1(0.3)
*低ナトリウム血症	2(0.7)
食欲不振	21(6.9)
内分泌障害	1(0.3)
*自己免疫性甲状腺炎	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	20(6.6)
*そう痒性皮疹	1(0.3)
*脱毛症	3(1.0)
*発疹	5(1.7)
*皮脂欠乏性湿疹	1(0.3)
蕁麻疹	5(1.7)
そう痒症	1(0.3)
アレルギー性皮膚炎	2(0.7)
紅斑性皮疹	4(1.3)
皮膚炎	1(0.3)
臨床検査	99(32.7)
ヘマトクリット減少	1(0.3)
ヘモグロビン減少	6(2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.3)
*血中アミラーゼ増加	2(0.7)
*血中カリウム増加	2(0.7)
*血中カルシウム減少	1(0.3)
*血中カルシウム増加	2(0.7)
*血中ナトリウム減少	1(0.3)
*血中尿酸増加	1(0.3)
*好酸球数増加	4(1.3)
*単球数増加	1(0.3)
*白血球数増加	1(0.3)
*赤芽球癆	1(0.3)
*尿中ブドウ糖陽性	1(0.3)
C-反応性蛋白増加	3(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15(5.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	18(5.9)
肝機能検査異常	1(0.3)
肝酵素上昇	1(0.3)
リンパ球数減少	4(1.3)
血小板数減少	25(8.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	7(2.3)
血中クレアチニン増加	10(3.3)
血中ビリルビン増加	9(3.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	9(3.0)
血中尿素増加	2(0.7)
好中球数減少	3(1.0)
腎クレアチニン・クリアランス減少	6(2.0)
蛋白尿	1(0.3)
白血球数減少	56(18.5)
顆粒球数減少	3(1.0)

注) *は使用上の注意から予測できない副作用・感染症(2002年1月改訂の第3版の本剤添付文書による)

第II相試験・市販後調査〔再審査終了時〕

○第II相試験・市販後調査の359例における副作用および臨床検査異常は217例(60.4%)に認められた。

時 期	承認時までの状況	使用成績調査の累計	合 計
調査施設数	33	157	177
調査症例数	56	303	359
副作用等の発現症例数	45	172	217
副作用等の発現件数	166	526	692
副作用等の発現症例率	80.4%	56.8%	60.4%
副作用等の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
胃腸障害	27(48.2)	44(14.5)	71(19.8)
*メレナ	0	1(0.3)	1(0.3)
*急性膵炎	0	2(0.7)	2(0.6)
*歯肉炎	0	1(0.3)	1(0.3)
心窩部不快感	0	1(0.3)	1(0.3)
*腸管閉塞	0	1(0.3)	1(0.3)
*吐血	0	1(0.3)	1(0.3)
*便秘	0	1(0.3)	1(0.3)
悪心	—	27(8.9)	27(7.5)
下痢	4(7.1)	2(0.7)	6(1.7)
口内炎	5(8.9)	3(1.0)	8(2.2)
腹水	0	3(1.0)	3(0.8)
腹痛	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
腹膜炎	0	1(0.3)	1(0.3)
嘔吐	24(42.9)	17(5.6)	41(11.4)
感染症及び寄生虫症	1(1.8)	20(6.6)	21(5.8)
サイトメガロウイルス感染	0	2(0.7)	2(0.6)
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1(0.3)	1(0.3)
*蜂巣炎	0	1(0.3)	1(0.3)
感染	0	5(1.7)	5(1.4)
真菌性肺炎	0	2(0.7)	2(0.6)
带状疱疹	1(1.8)	6(2.0)	7(1.9)
肺炎	0	5(1.7)	5(1.4)
肝胆道系障害	0	19(6.3)	19(5.3)
*黄疸	0	1(0.3)	1(0.3)
肝機能異常	0	4(1.3)	4(1.1)
*胆汁うっ滞	0	1(0.3)	1(0.3)
肝障害	0	13(4.3)	13(3.6)
眼障害	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
*ブドウ膜炎	0	1(0.3)	1(0.3)
結膜炎	1(1.8)	0	1(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3(5.4)	2(0.7)	5(1.4)
筋痛	2(3.6)	2(0.7)	4(1.1)
背部痛	1(1.8)	0	1(0.3)
血液およびリンパ系障害	0	19(6.3)	19(5.3)
*好酸球増加症	0	1(0.3)	1(0.3)
血小板減少症	0	1(0.3)	1(0.3)
骨髄抑制	0	2(0.7)	2(0.6)
白血球減少症	0	1(0.3)	1(0.3)
貧血	0	15(5.0)	15(4.2)
血管障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*ショック	0	1(0.3)	1(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(3.6)	10(3.3)	12(3.3)
*間質性肺疾患	0	2(0.7)	2(0.6)
*急性肺水腫	0	1(0.3)	1(0.3)
*胸水	0	1(0.3)	1(0.3)
*呼吸困難	0	3(1.0)	3(0.8)
*呼吸不全	0	2(0.7)	2(0.6)
*上気道の炎症	0	1(0.3)	1(0.3)
咳嗽	2(3.6)	0	2(0.6)
耳および迷路障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*聴力低下	0	1(0.3)	1(0.3)
神経系障害	3(5.4)	10(3.3)	18(3.6)
*感覚障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*脳出血	0	1(0.3)	1(0.3)
*味覚異常	0	1(0.3)	1(0.3)
意識レベルの低下	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
頭痛	2(3.6)	6(2.0)	8(2.2)
腎および尿路障害	0	14(4.6)	14(3.9)
*腎尿細管障害	0	1(0.3)	1(0.3)
急性腎不全	0	1(0.3)	1(0.3)
腎不全	0	1(0.3)	1(0.3)
腎機能障害	0	4(1.3)	4(1.1)
腎障害	0	8(2.6)	8(2.2)
心臓障害	1(1.8)	0	1(0.3)
頻脈	1(1.8)	0	1(0.3)
精神障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*易刺激性	0	1(0.3)	1(0.3)
*不安	0	1(0.3)	1(0.3)
*不眠症	0	1(0.3)	1(0.3)
全身障害および投与局所様態	25(44.6)	39(12.9)	64(17.8)
*疲労	0	3(1.0)	3(0.8)
*浮腫	0	2(0.7)	2(0.6)
*下肢浮腫	0	1(0.3)	1(0.3)
倦怠感	19(33.9)	11(3.6)	30(8.4)
発熱	16(28.6)	29(9.6)	45(12.5)
代謝および栄養障害	25(44.6)	33(10.9)	58(16.2)
*高カリウム血症	0	3(1.0)	3(0.8)
*高カルシウム血症	0	2(0.7)	2(0.6)
*高尿酸血症	0	1(0.3)	1(0.3)
食欲減退	0	3(1.0)	3(0.8)
*代謝性アシドーシス	0	1(0.3)	1(0.3)
*低カリウム血症	0	2(0.7)	2(0.6)
*低ナトリウム血症	0	2(0.7)	2(0.6)
食欲不振	25(44.6)	21(6.9)	46(12.8)
内分泌障害	0	1(0.3)	1(0.3)
*自己免疫性甲状腺炎	0	1(0.3)	1(0.3)
皮膚および皮下組織障害	4(7.1)	20(6.6)	24(6.7)
*そう痒性皮疹	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
*脱毛症	0	3(1.0)	3(0.8)
*発疹	0	5(1.7)	5(1.4)
*皮脂欠乏性湿疹	0	1(0.3)	1(0.3)
蕁麻疹	0	5(1.7)	5(1.4)
そう痒症	0	1(0.3)	1(0.3)
アレルギー性皮膚炎	1(1.8)	2(0.7)	3(0.8)
紅斑性皮疹	1(1.8)	4(1.3)	5(1.4)
皮膚炎	1(1.8)	1(0.3)	2(0.6)
臨床検査	32(57.1)	99(32.7)	131(36.5)
ヘマトクリット減少	0	1(0.3)	1(0.3)
ヘモグロビン減少	6(10.7)	6(2.0)	12(3.3)
γ-グロブリントランスフェラーゼ増加	0	1(0.3)	1(0.3)
*血中アマミラーゼ増加	0	2(0.7)	2(0.6)
*血中カリウム増加	0	2(0.7)	2(0.6)
*血中カルシウム減少	0	1(0.3)	1(0.3)
*血中カルシウム増加	0	2(0.7)	2(0.6)
*血中ナトリウム減少	0	1(0.3)	1(0.3)
*血中尿酸増加	0	1(0.3)	1(0.3)
*好酸球数増加	0	4(1.3)	4(1.1)
*単球数増加	0	1(0.3)	1(0.3)
*白血球数増加	0	1(0.3)	1(0.3)
*赤芽球癆	0	1(0.3)	1(0.3)
*尿中ブドウ糖陽性	0	1(0.3)	1(0.3)
C-反応性蛋白増加	0	3(1.0)	3(0.8)
PaO ₂ 低下	2(3.6)	0	2(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7(12.5)	15(5.0)	22(6.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8(14.3)	18(5.9)	26(7.2)
肝機能検査異常	0	1(0.3)	1(0.3)
肝酵素上昇	0	1(0.3)	1(0.3)
リンパ球数減少	0	4(1.3)	4(1.1)
血小板数減少	3(5.4)	25(8.3)	28(7.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	6(10.7)	7(2.3)	13(3.6)
血中クレアチニン増加	2(3.6)	10(3.3)	12(3.3)
血中ビリルビン増加	3(5.4)	9(3.0)	12(3.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	9(3.0)	9(2.5)
血中尿素増加	2(3.6)	2(0.7)	4(1.1)
好中球数減少	0	3(1.0)	3(0.8)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	6(2.0)	6(1.7)
蛋白尿	4(7.1)	1(0.3)	5(1.4)
白血球数減少	14(25.0)	56(18.5)	70(19.5)
顆粒球数減少	0	3(1.0)	3(0.8)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1バイアルに添付の溶解液7.5mLを注入して溶解する。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤はpH6以下では安定性が低下するので、点滴静注の場合は、調製後2時間以内に投与すること。

14.2.2 本剤の尿中への排泄を促進するため、投与前後にそれぞれ500～1000mLの輸液を行うことが望ましい。

(解説)

14.2.1 pH6以下で本剤の安定性が低下するため。

14.2.2 本剤の尿中への排泄を促進するため。

本剤は添付の溶解液で溶解すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は、以下のとおりである。

試験項目	動物種(数)	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状・ 中枢神経系及び 体性神経系に 対する作用	1. 一般症状に 及ぼす影響	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	Irwinの方法を準用して観察した結果、特記すべき変化なし
	2. 自発運動量 に及ぼす影響	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	投与後30分から1時間にかけて、用量に依存した運動量の抑制傾向あり
	3. 骨格筋運動系 に及ぼす影響	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	協調運動の抑制なし
	4. 麻酔作用	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	1 mg/kgで睡眠延長作用がみられたが、用量依存性は明らかではなかった
	5. 痙攣作用	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	痙攣の発現、死亡ともに陰性対照と有意差なし
	6. 鎮痛作用	マウス雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	陰性対照と有意差なし
	7. 体温に及ぼす 影響	マウス雄 (8)	静脈内	0.15,1.5, 15	陰性対照と有意差なし
	8. 摘出回腸に 及ぼす影響	モルモット回腸 (3)		2×10^{-3} 2×10^{-2} 2×10^{-1} mg/mL	腸管収縮作用なし ヒスタミン、アセチルコリン、塩化バリウムの腸管収縮作用に影響を及ぼさない
消化器系・ 循環器系に 対する作用	9. 呼吸・循環器系 に及ぼす影響 (呼吸 運動、血圧、心拍数、 心電図)	麻酔ビーグル犬 雄 (2)	静脈内	0.2,2	特記すべき変動なし
	10. 腸管内輸送能 に及ぼす影響	マウス雄 (10)	静脈内	0.15,1,5,1 5	炭末移動率に陰性対照と有意差なし
	11. 水及び電解質代 謝に及ぼす影響 (尿 量及び尿中電解質)	ラット雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	10mg/kgで尿量及び電解質排泄の増加
その他	12. P S P排泄	ラット雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	陰性対照と有意差なし
	13. I C G排泄	ラット雄 (10)	静脈内	0.1,1,10	陰性対照と有意差なし
	14. ヒスタミン作用	ネコ (2)	静脈内	0.2,2	陰性

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁸⁾

1) マウス

性	LD ₅₀ (mg/kg)	
	静脈内	経口
雄	144	280
雌	138	227

静脈内投与では投与後 5～16 日目、経口投与では投与後 3～19 日目に死亡した。

2) イヌ

ビーグル犬にペントスタチンを 10、60 及び 360mg/kg 静脈内に投与したとき、360mg/kg 群の 4 匹中 3 匹が投与後 2～5 日目に死亡した。

(まとめ)

マウスにおけるペントスタチンの毒性の強さを LD₅₀ 値で比較すると、静脈内投与が経口投与よりも強かったが、雌雄間には明らかな差は認められなかった。主な毒性標的器官は、マウスの静脈内投与においては胸腺、肝、肺及び脾など、経口投与では胸腺、腎、肝、肺及び脾など、イヌにおいては胸腺、肝、脾及び大腸などであった。リンパ系組織及び大腸の障害については、ペントスタチンの ADA 活性阻害作用により蓄積したアデノシンあるいは 2'-デオキシアデノシンによるものと考えられた。

なお、ペントスタチンのヒト 1 日用量は約 0.125mg/kg であり、したがってマウスの静脈内投与における LD₅₀ 値は、ヒト 1 日用量の 100～1150 倍に相当する。

(2) 反復投与毒性試験^{19)、20)}

1) **マウス**の静脈内にペントスタチン 0.04、0.2 及び 1mg/kg/日を 4 週間反復投与したとき、臨床検査では AST、ALT の上昇、病理学的検査では肝臓に褪色、単細胞壊死、細胞肥大及び肺に肺胞上皮の腫脹、肺胞マクロファージの増殖が用量依存的にみられた。

2) **ビーグル犬**の静脈内にペントスタチンの 0.01、0.1 及び 0.5mg/kg/日を 4 週間反復投与したとき、0.5mg/kg 群に粘液便がみられ、体重減少、リンパ球比の減少が 0.1mg/kg 以上の用量群にみられた。病理学的検査では、0.1mg/kg 以上の用量群で胸腺皮質の萎縮、肝臓及び腸間膜リンパ節に散在性類上皮細胞肉芽腫、腎臓に尿細管萎縮がみられた。

(まとめ)

ペントスタチンの主な標的臓器は、マウスにおいては肝及び肺など、イヌにおいては肝、腎及び胸腺などで、これらの器官にみられた毒性は 4 週間の休薬後も回復しなかった。また本試験条件下におけるペントスタチンの無影響量は、今回設定した用量では求められず、マウスでは、0.04mg/kg 未満、イヌでは 0.01mg/kg 未満であった。

3) **マウス**の静脈内にペントスタチンの 0.0002、0.01 及び 0.1mg/kg/日を 26 週間反復投与したとき、0.01mg/kg 以上の用量群で AST、ALT の上昇がみられ、病理学的検査では 0.01mg/kg 以上の用量群で肝臓に単細胞壊死、細胞肥大、クッパー細胞内のリポフスチン沈着が認められた。

4) **ビーグル犬**の静脈内にペントスタチンの 0.0005、0.005 及び 0.05mg/kg/日を 26 週間反復投与したとき、0.005mg/kg 以上の用量群に粘液便、0.05mg/kg 群には体重減少がみられ、同用量群では A1-P 上昇、さらに全ての群で用量に依存した血小板の減少がみられた。また病理学的検査では全ての用量群に肝小葉中心域の肝細胞内の好酸性顆粒が認められ、0.005mg/kg 以上の用量群にクッパー細胞内のリポフスチン沈着、胸腺皮質リンパ球減少が認められた。

(まとめ)

ペントスタチンの主な標的臓器は、マウスにおいては肝及び肺、イヌにおいては肝及び腎であった。また本試験条件下におけるペントスタチンの無影響量は、マウスでは 0.0002mg/kg、イヌでは雌雄とも低用量である 0.0005mg/kg で肝の器質的変化が認められていることから今回設定した用量では認められず、0.0005mg/kg 未満であった。

(3) 遺伝毒性試験²¹⁾

サルモネラ菌、大腸菌を用いた復帰変異試験で、サルモネラ菌 TA100 株に対する復帰変異誘発能を示した。またチャイニーズハムスター肺線維芽 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験で構造的な染色体異常誘発能を示し、マウスの小核試験では、小核の誘発能を示した。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験²²⁾

雌雄マウスにペントスタチンの 0.002、0.1 及び 1mg/kg/日を静脈内投与したとき、親動物では 1mg/kg 群で生殖能力の軽度の低下がみられた。胎児では 0.1mg/kg 以上の用量群で着床後死亡率の増加、発育抑制がみられた。

2) 胎児の器官形成期投与試験^{16(PI-3)、23)}

マウスにペントスタチンの 0.02、0.1、0.5mg/kg/日を静脈内投与したとき、母動物では 0.1mg/kg 以上の用量群で軽度の肝臓の変化が認められ、胎児では 0.5mg/kg 群で軽度の発育抑制がみられたが、催奇形性作用は認められなかった。しかし、母動物の一部に死亡がみられた 1.0 mg/kg/日では催奇形性作用が認められた。

ウサギにペントスタチンの 0.004、0.02、0.1 mg/kg/日を静脈内投与したとき、母動物では 0.02mg/kg 以上の用量群で体重の減少又は増加抑制がみられた。胎児では 0.1mg/kg 群に胚致死及び発育抑制作用がみられたが、催奇形性は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験²⁴⁾

マウスにペントスタチンの 0.01、0.1、1mg/kg/日を静脈内投与したとき、母動物では 1mg/kg 群で体重の増加抑制がみられた。出生児では 1mg/kg 群で出生率の低下、体重増加抑制が認められた。

(まとめ)

ペントスタチン投与により、親動物においては一般状態の変化、体重の減少及び摂餌量の減少がみられ、剖検では肝の変化、生殖能力検査では受胎率の低下傾向が認められた。胎児においては胚致死又は発育抑制が、出生児においては、生存率の低下及び発育抑制又は分化の遅延が認められた。これらの作用は親動物で肝障害が認められていることから、親動物の一般状態の悪化が子宮内環境も含め、着床後の胚、胎児及び出生児に対して悪影響を及ぼしたものと考えられた。胎児の形態学的検査では、外表異常、内臓異常、骨格異常のいずれの出現率についても対照群との間に差はなく、形態的にも自然発生的に観察されるものであったが、マウスの 1mg/kg/日投与で、催奇形性作用が認められた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性²⁵⁾

ペントスタチン0.5mg/匹を、モルモットの皮下にフロイントの完全アジュバントとともに投与し、卵白アルブミン（EA）を陽性対照として能動全身アナフィラキシー（ASA）試験及び同種4時間受動皮膚アナフィラキシー（PCA）試験により抗原性を検討した結果、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：コホリン静注用 7.5mg 劇薬、処方箋医薬品*
（*注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：ペントスタチン 劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年
（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

10℃以下に凍結を避けて保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：なし
その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：国内にはない（米国 Pfizer 社、商品名：Nipent）
同 効 薬：
ATL に適応を持つ薬剤
ソブゾキサソ（商品名：ペラゾリン細粒 400mg、同 800mg）
HCL に適応を持つ薬剤
インターフェロンアルファ（商品名：スミフェロン注 DS300 万 IU、同 DS600 万 IU）
クラドリピン（商品名：ロイスタチン注 8mg）

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
コホリン 静注用 7.5mg	2008年3月14日	22000AMX00931	2008年6月20日	1996年5月20日
(旧販売名) コホリン	1994年4月1日	20600AMZ00935	1994年5月27日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2008年10月3日

内容：「効能又は効果」、「用法及び用量」は現行の承認内容のとおり

11. 再審査期間

10年間（希少疾病用医薬品）：1994年4月1日～2004年3月31日まで（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
コホリン 静注用 7.5mg	4291404D1038	4291404D1038	109248602	620007300

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 小玉 健次郎ほか：Agric. Biol. Chem. 1979 ; 43 : 2375-2377
- 2) 社内資料（第Ⅰ相臨床試験、承認時評価資料）
- 3) 社内資料（第Ⅱ相臨床試験、承認時評価資料）
- 4) 下山 正徳ほか：Jpn. J. Clin. Oncol. 1992 ; 22 (6) : 406-410 (PMID : 1291757)
- 5) 社内資料（腎障害患者に対する臨床試験、承認時評価資料）
- 6) Annual Report, FDA, 1988
- 7) 社内資料（薬効薬理試験、承認時評価資料）
- 8) N. Imamura, et al:Acta Haematol Jpn. 1982; 42(7): 1307-1313 (PMID: 7168310)
- 9) 黒木 康雅ほか：Jpn. J. Cancer Res. 1989 ; 80 (5) : 482-489 (PMID : 2502523)
- 10) Gryn, J. et al : Bone Marrow Transplantation. 1993 ; 12 (3) : 217-220 (PMID : 8241979)
- 11) Miser, J. S. et al : Am. J. Clin. Oncol. 1992 ; 15 (6) : 490-493 (PMID : 1449110)
- 12) Cheson, B. D. et al : J. Clin. Oncol. 1994 ; 12 (10) : 2216-2228 (PMID : 7931492)
- 13) O'Dwyer, P. J. et al : Can. Treat. Rep. 1986 ; 70 (9) : 1117-1120 (PMID : 3488805)
- 14) Steinmetz, J. C. et al : Am. J. Med. 1989 ; 86 : 499-500
- 15) 社内資料（相互作用に関する動物実験、承認時評価資料）
- 16) 湊上 勝野ほか：基礎と臨床 1991 ; 25 (13) : 3977-3997
- 17) Airhart, M. J. et al : TERATOLOGY. 1993 ; 47 (1) : 17-27 (PMID : 8475454)
- 18) 社内資料（マウス・ビーグル犬単回投与毒性試験、承認時評価資料）
- 19) 社内資料（マウス・ビーグル犬4週間反復投与毒性試験、承認時評価資料）
- 20) 社内資料（マウス・ビーグル犬26週間反復投与毒性試験、承認時評価資料）
- 21) 社内資料（変異原性試験、承認時評価資料）
- 22) 社内資料（マウス妊娠前・妊娠初期静脈内投与試験、承認時評価資料）
- 23) 社内資料（ウサギ胎児の器官形成期場静脈内投与試験、承認時評価資料）
- 24) 社内資料（マウス周産期・授乳期静脈内投与試験、承認時評価資料）
- 25) 社内資料（抗原性試験、承認時評価資料）

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は海外に輸出していない。

なお、ペントスタチンは米国ワーナーランバート社から α -インターフェロン治療抵抗性のHCLを適応症として1991年10月に承認された(販売名:Nipent)。その後、Hospira社他が販売したが、Hospira社は2015年Pfizer社に買収された(2022年7月現在)。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

Nipentの妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は下記のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[動物実験(マウス)で催奇形性作用、胚・胎児毒性がみられている^{15)、16)}。[1.1.6、2.7参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(マウス)で乳汁中への移行が認められている。

<参考>

Nipentの添付文書(2019年10月):

Pregnancy

Pentostatin can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Pentostatin was administered intravenously at doses of 0, 0.01, 0.1, or 0.75mg/kg/day (0, 0.06, 0.6, and 4.5mg/m²) to pregnant rats on days 6 through 15 of gestation. Drug-related maternal toxicity occurred at doses of 0.1 and 0.75mg/kg/day (0.6 and 4.5mg/m²). Teratogenic effects were observed at 0.75mg/kg/day (4.5mg/m²) manifested by increased incidence of various skeletal malformations. In a dose range-finding study, pentostatin was administered intravenously to rats at doses of 0, 0.05, 0.1, 0.5, 0.75, or 1mg/kg/day (0, 0.3, 0.6, 3, 4.5, 6mg/m²), on days 6 through 15 of gestation. Fetal malformations that were observed were an omphalocele at 0.05mg/kg (0.3mg/m²), gastroschisis at 0.75mg/kg and 1mg/kg (4.5 and 6mg/m²), and a flexure defect of the hindlimbs at 0.75mg/kg (4.5mg/m²). Pentostatin was also shown to be teratogenic in mice when administered as a single 2mg/kg (6mg/m²) intraperitoneal injection on day 7 of gestation. Pentostatin was not teratogenic in rabbits when administered intravenously on days 6 through 18 of gestation at doses of 0, 0.005, 0.01, or 0.02mg/kg/day (0, 0.015, 0.03, or 0.06mg/m²); however maternal toxicity, abortions, early deliveries, and deaths occurred in all drug-treated groups.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If NIPENT is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking (receiving) this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential receiving NIPENT should be advised to avoid becoming pregnant.

(2) 小児に関する海外情報

Nipent の小児に関する海外情報

本邦における添付文書【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】「9.7 小児等」の項の記載は下記のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

<参考>

Nipent の添付文書（2019年10月）：

Pediatric Use

Safety and effectiveness in children or adolescents have not been established.

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元

KMバイオロジクス株式会社

熊本市北区大窪一丁目6番1号